

Doença Autoimune Materna e o Risco de Autismo na Descendência

Ana Catarina Carvalho Moreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Coorientadora: Dra. Ana Sofia Félix Morais

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Ana Catarina Carvalho Moreira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39188 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 /04 / 2023

Dedicatória

Aos meus pais e irmãos, por serem a minha maior inspiração.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Moutinho, pela orientação excepcional, sabedoria e disponibilidade durante todo o processo de realização desta dissertação.

À minha coorientadora, Dra. Sofia Morais, por ter aceitado com prontidão a coorientação deste trabalho, pela sua preocupação, interesse e disponibilidade constante.

À Universidade da Beira Interior, em especial à Faculdade Ciências da Saúde, funcionários e corpo docente, pela minha formação académica.

Aos meus pais, o meu porto seguro, pela motivação e apoio incondicional. Obrigada por terem proporcionado a concretização deste grande objetivo e por terem feito de mim, quem sou hoje.

Aos meus irmãos. Ao meu irmão João, pelo apoio constante e por motivar-me a fazer sempre mais e melhor. Aos meus irmãos Diogo e Dinis, pelas traquinices e pelo carinho. São o meu maior orgulho.

Ao Habemus, pelo companheirismo nestes últimos 6 anos, pelas memórias, entajuda e amizade. Obrigada por fazerem da Covilhã, a minha casa. Vou levar-vos sempre no meu coração.

À Sara, por ser uma boa ouvinte, pela paciência e pelos conselhos infundáveis. Obrigada por tornares esta jornada mais leve e bonita.

À Beatriz, pela amizade, desabafos e ajuda na correção linguística.

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

Introdução: A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma doença do neurodesenvolvimento de etiologia multifatorial e regista uma prevalência de 1 em 100 pessoas, segundo a Organização Mundial de Saúde. Nas últimas décadas observou-se um aumento do número de grávidas com algum tipo de doença crónica, estando as doenças autoimunes entre as doenças preexistentes mais comuns na gravidez. Os mecanismos de inflamação crónica sistémica, associados às doenças autoimunes, podem resultar no aumento de doenças inflamatórias na geração seguinte, com possíveis consequências no neurodesenvolvimento da descendência.

Objetivos: Nesta dissertação pretende-se explorar a associação entre as doenças autoimunes maternas e o risco de desenvolvimento de PEA, sendo ainda relevante compreender os mecanismos envolvidos nesta associação e quais as terapêuticas futuras, de forma a reduzir a PEA na descendência, de mães portadoras de doenças autoimunes.

Métodos: Procedeu-se à pesquisa, entre junho e novembro de 2022, de artigos científicos, utilizando como motor de pesquisa, a *Pubmed* e as seguintes palavras-chave: “*autism*”, “*autoimmune diseases*”, “*maternal immune activation*”, “*pregnancy*”, “*maternal autoantibodies*”. Foram também usados como complemento *websites*, livros de referência médica e *guidelines* nacionais e internacionais.

Resultados: A teoria de ativação imune materna (AIM) é uma hipótese que procura explicar a relação entre um estado inflamatório crónico durante a gravidez e o desenvolvimento de perturbações do neurodesenvolvimento na descendência. Segundo esta, *triggers* durante a gravidez, como, as doenças autoimunes, têm a capacidade de desencadear uma resposta inflamatória, envolvendo citocinas como a IL-17A e IL-6, o que pode levar a uma resposta imunológica materna exacerbada e prejudicial para o feto. Embora ainda não sejam conhecidos os mecanismos exatos, acredita-se que a AIM seja responsável por provocar alterações na microglia e desencadear nesta uma possível resposta inflamatória excessiva, o que pode resultar em danos no desenvolvimento cerebral do feto. No que diz respeito à terapêutica disponível, é necessário o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes preventivas da PEA.

Conclusão: Após análise de diversos artigos, foi constatado que existe uma forte associação entre doenças autoimunes maternas e o desenvolvimento de perturbações do neurodesenvolvimento na descendência, em especial a PEA.

Palavras-chave

Doenças autoimunes; autismo; descendência; ativação imune materna; gravidez

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder of multifactorial etiology with a prevalence of 1 in 100 people, according to the World Health Organization. In recent decades, an increase in the number of pregnant women with some type of chronic disease has been observed, with autoimmune diseases being among the most common pre-existing diseases in pregnancy. The mechanisms of chronic systemic inflammation, associated with autoimmune diseases, may result in increased inflammatory diseases in the next generation, with possible consequences on neurodevelopment of the offspring.

Objectives: This dissertation aims to explore the association between maternal autoimmune diseases and the risk of developing ASD, as well as to understand the mechanisms involved in this association and future therapies to reduce ASD in the offspring of mothers with autoimmune diseases.

Methods: Between June and November 2022, scientific articles were searched using *Pubmed* as a search engine and the following keywords: "*autism*", "*autoimmune diseases*", "*maternal immune activation*", "*pregnancy*", "*maternal autoantibodies*". Websites, medical reference books, and national and international guidelines were also used as a complement.

Results: The maternal immune activation theory (MIA) is a hypothesis that seeks to explain the relationship between a chronic inflammatory state during pregnancy and the development of neurodevelopmental disorders in the offspring. According to this, triggers during pregnancy, such as autoimmune diseases, can trigger an inflammatory response, involving cytokines such as IL-17A and IL-6, which can lead to an exacerbated maternal immune response that is harmful to the fetus. Although the exact mechanisms are not yet known, it is believed that MIA is responsible for causing changes in microglia and triggering in them a possible excessive inflammatory response, which may result in damage to the developing brain of the fetus. As far as available therapeutics are concerned, the development of effective preventive therapeutic strategies for ASD is needed.

Conclusion: After reviewing several articles, it was found that there is a strong association between maternal autoimmune diseases and the development of neurodevelopmental disorders in the offspring, especially ASD.

Keywords

Autoimmune diseases; autism; offspring; maternal immune activation; pregnancy

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract	xi
Keywords	xii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1. Perturbação do Espectro do Autismo	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. Epidemiologia	1
1.1.3. Etiopatogenia	2
1.1.4. Diagnóstico da Perturbação de Espectro do Autismo	3
1.1.5. Comorbilidades associadas	5
1.1.6. Impacto na vida diária	5
1.2. Doenças Autoimunes Maternas	7
1.2.1. Conceitos	7
1.2.2. Epidemiologia	7
1.2.3. Gravidez e as Doenças Autoimunes	9
2. Objetivos	11
3. Metodologia	13
4. Resultados e Discussão	15
4.1. Doença autoimune materna e Perturbação do Espectro do Autismo na descendência .	15
4.1.1. Estudos observacionais	15
4.2. Ativação Imune Materna e Perturbação do Espectro do Autismo na descendência	16

4.2.1.	Inflamação Aguda e Crónica e Perturbações do Neurodesenvolvimento.....	16
4.2.2.	Resposta Inflamatória Materna durante a gravidez	16
4.2.3.	O papel das citocinas.....	17
4.2.4.	IL-17 na patogénese das doenças autoimunes	20
4.2.4.1.	Relação entre a exposição de IL-17 e a Perturbação do Espetro do Autismo - em modelos animais	21
4.2.4.2.	Relação entre a exposição de IL-17 e Perturbação do Espetro do Autismo- em humanos	22
4.2.5.	O papel da placenta na Ativação Imune Materna	23
4.3.	Efeitos da Ativação Imune Materna no neurodesenvolvimento do feto.....	24
4.3.1.	Alterações na Microglia.....	24
4.3.2.	<i>Stress</i> Oxidativo	25
4.3.3.	Disfunção mitocondrial.....	26
4.4.	Alterações epigenéticas	26
4.5.	Fatores maternos que promovem risco e resistência à Ativação Imune Materna	27
4.6.	Terapêuticas em desenvolvimento	27
5.	Conclusão.....	31
6.	Bibliografia	33

Lista de Figuras

Figura 1- Vias de sinalização intracelular que associam fatores ambientais e inflamação materna a alterações no DNA.....	17
Figura 2- Via de sinalização IL-23/IL-17	21
Figura 3- Alterações imunológicas na placenta e no cérebro do feto	24

Lista de Tabelas

Tabela 1- Doenças Autoimunes e a sua idade média de aparecimento	8
Tabela 2- Mediadores inflamatórios envolvidos na PEA	18
Tabela 3- Resumo de alguns estudos realizados sobre o papel de anti-inflamatórios no tratamento da PEA	28

Lista de Acrónimos

PEA	Perturbação do Espectro do Autismo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de atenção
CDPD	Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência
NOC	Norma de Orientação Clínica
DGS	Direção Geral de Saúde
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
CID-10	Classificação Estatística de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
POC	Perturbação Obsessiva Compulsiva
QV	Qualidade de Vida
QI	Quociente de Inteligência
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
AR	Artrite Reumatóide
AIM	Ativação Imune Materna
PCR	Proteína C Reativa
IL	Interleucina
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IFN	Interferão
TGF- β	Fator de Transformação do Crescimento β
TLRs	Recetores Toll-like
PMAPs	Padrões moleculares associados a patógenos
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos
Nk	Fator Nuclear
MAPK	MAP quinase
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GM-CSF	Fator Estimulador de Colónias de granulócitos e macrófagos
SNC	Sistema Nervoso Central
Poli (I:C)	Ácido poliinosínico-policitídílico
RNA	Ácido ribonucleico
ROR γ	Recetor de ácido retinóico gama t
BHE	Barreira hematoencefálica
ROS	Espécies reativas de oxigénio

1. Introdução

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma doença do neurodesenvolvimento de etiologia multifatorial, que se caracteriza por défices persistentes na comunicação e nas interações sociais, em múltiplos contextos, e pela presença de padrões repetitivos e restritos de comportamento, interesses e atividades (1).

A PEA manifesta-se desde a infância, registando uma prevalência de 1/100 indivíduos segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2,3).

Nas últimas décadas observou-se um aumento do número de grávidas portadoras de doença crónica, estando as doenças autoimunes entre as doenças preexistentes mais comuns na gravidez (4). Os mecanismos de inflamação crónica sistémica, associados às doenças autoimunes, podem ser transmitidos à descendência através de alterações epigenéticas, podendo resultar no aumento de doenças inflamatórias na geração seguinte (5). Associado às doenças autoimunes, surge uma série de complicações maternas e fetais, como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e parto pré-termo (4). Por outro lado, vários estudos reiteram a influência das doenças autoimunes maternas no neurodesenvolvimento do feto, no que diz respeito a doenças psiquiátricas como a Esquizofrenia, a PEA e a Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção (PHDA) (5).

1.1. Perturbação do Espectro do Autismo

1.1.1. Definição

A PEA é uma doença do neurodesenvolvimento, caracterizado por défices persistentes na comunicação e nas interações sociais, em múltiplos contextos, e pela presença de padrões repetitivos e restritos de comportamento, interesses e atividades (1,6,7).

Alguns indivíduos com PEA mantêm um desempenho intelectual normal ou acima da média, contudo outros podem apresentar défices intelectuais significativos, juntamente com os sintomas característicos da PEA (8).

1.1.2. Epidemiologia

Globalmente, tem-se verificado uma maior consciencialização para a capacitação na área da PEA, que se tem vindo a refletir nas políticas internacionalmente aprovadas, no que concerne aos direitos humanos, saúde materno-infantil e saúde mental (2). Este progresso foi em grande parte motivado pela Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência (CDPD), que defende princípios fundamentais e universais, nomeadamente o respeito pela dignidade, integridade, igualdade e não discriminação,

inclusão e aceitação de indivíduos detentores de deficiência (9). Na sequência deste progresso, são cada vez mais os estudos epidemiológicos realizados que oferecem indicadores objetivos acerca do impacto do autismo, nomeadamente o socioeconómico, assim como a sua prevalência (2).

Com base numa revisão sistemática de 2012, estima-se que a prevalência global mediana de PEA seja de 100 em 10.000 indivíduos (2), sendo este diagnóstico mais prevalente em indivíduos do sexo masculino (2,10,11). Paralelamente, a prevalência de PEA tem vindo a aumentar globalmente, variando muito dentro e entre grupos sociodemográficos (11,12), sendo algumas estimativas muito limitadas ou completamente ausentes em algumas regiões do mundo, como em África (13). Este crescimento, pode ser, em parte, resultado de uma maior consciencialização relativamente ao autismo, devido a mudanças dos critérios de diagnóstico, assim como ao facto do seu diagnóstico ser realizado em idades mais precoces (2,14).

Em Portugal, de acordo com um estudo, publicado em 2005, com dados referentes ao ano de 2000, estima-se uma prevalência de 1 em 1.000 de crianças com PEA em idade escolar (14) e na região centro, a prevalência de PEA, no ano escolar de 2016/2017, era de 0,5% (15). De facto, esta prevalência revelou-se superior à reportada relativamente ao ano escolar de 1999/2000, que foi de 0,125% na região Centro (15). Este aumento foi mais uma vez explicado, pelas alterações nos critérios de diagnóstico, que abrangem mais apresentações clínicas (16).

1.1.3. Etiopatogenia

A PEA é uma doença altamente heterogénea, na qual estão envolvidos fatores genéticos e ambientais (6,7). Apesar dos esforços dos recentes estudos, ainda não são compreendidos os mecanismos que desencadeiam a PEA (6,7).

Através da realização de vários estudos neuropatológicos evidenciou-se que indivíduos com PEA apresentam algumas anormalidades estruturais e funcionais no seu cérebro, como, por exemplo, alterações na arquitetura e conectividade cerebelar (17,18) anormalidades da maturação do sistema límbico (19), modificações corticais do lobo frontal e temporal (19) e alterações na quantidade de líquido cefalorraquidiano (20).

Por outro lado, o sequenciamento do genoma permitiu amplificar o conhecimento de centenas de variantes genéticas e regiões genómicas associadas ao autismo (21,22), sendo os seus efeitos variáveis e relacionados também com outras condições (23). Muitos dos defeitos genéticos associados à PEA codificam proteínas relevantes na sinapse e na regulação da atividade neuronal (7,24).

Embora a utilidade clínica da evidência genética seja limitada (23), com os estudos mais recentes tem sido possível estimar a probabilidade de recorrência familiar e identificar outros riscos genéticos associados. As estimativas para a heritabilidade na PEA variam de 64 a 91% (25), contudo estudos realizados com gêmeos sugerem uma influência preponderante dos fatores ambientais (26).

São vários os fatores envolvidos na modulação do risco genético em alguns doentes, incluindo a idade materna e paterna avançada, e alguns fatores pré-natais e perinatais (27). Entre os fatores pré-natais, destaca-se a presença de obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, tabagismo, consumo de álcool, défice de vitamina D, dieta rica em gorduras, uso de fármacos como o valproato de sódio e inibidores seletivos da recaptção de serotonina na grávida, assim como a presença de intervalos curtos entre as gestações (27). A presença de intervalos curtos entre as gestações está associada à depleção das reservas de nutrientes (em especial de ácido fólico), que tendem a permanecer reduzidas durante meses após o parto, e são fundamentais para o desenvolvimento fetal (27). Outros importantes fatores de risco são a presença de doença autoimune (28), de infeção (28,29) e a exposição a esteroides sexuais durante a gravidez. A Síndrome de Ovários Poliquísticos, pela presença de valores elevados de androgénios, constitui também um fator de risco para o desenvolvimento de PEA (27).

Fatores perinatais como a existência de hemorragia uterina, parto por cesariana, parto pré-termo, restrição de crescimento intrauterino e baixo índice de *Apgar* estão também associados a um aumento da predisposição para o desenvolvimento de PEA (30).

1.1.4. Diagnóstico da Perturbação de Espectro do Autismo

A PEA existe num espectro, sendo por isso marcada por uma considerável heterogeneidade e caracterizada por défices no domínio da comunicação e interação social (1). Por volta dos 18-24 meses tendem a surgir suspeitas iniciais, por parte dos pais e de educadores, quanto à possibilidade de a criança ter o diagnóstico de autismo, preocupações estas muitas vezes inespecíficas, como o atraso no desenvolvimento da linguagem e problemas comportamentais (31).

Um diagnóstico precoce é fundamental, dada a possibilidade de intervir oportunamente no desenvolvimento futuro da criança e reduzir a gravidade dos sintomas (32).

Atualmente, o diagnóstico da PEA varia de acordo com o país em que se encontra o indivíduo, com a experiência do profissional, assim como da idade do doente (33). Existem várias ferramentas de rastreio, aplicadas oportunisticamente nas consultas de rotina ou em ambiente escolar, como: *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT), *Autism*

Diagnostic Interview – Revised (ADI-R), GARS-2: Gilliam Autism Rating Scale-Second Edition (GARS) e Childhood Autism Rating Scale (CARS) (33).

Em Portugal, a Norma de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral de Saúde (DGS), denominada “*Abordagem diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto*” (abril, 2019) procura uniformizar a abordagem da PEA a nível nacional, clarificando os aspetos relativos à identificação precoce da PEA, ao seu diagnóstico e à respetiva abordagem terapêutica (34,35).

Segundo a NOC, em idade pediátrica, está preconizada a vigilância e o rastreio da PEA de acordo com o Programa de Saúde Infantil e Juvenil, que tem em consideração: a existência de história familiar da PEA, a valorização das preocupações dos pais ou do cuidador, o registo de regressão no desenvolvimento e a presença de sinais precoces no desenvolvimento, como, por exemplo, a ausência de contacto visual aos 6 meses e vocalização escassa ou monótona aos 12 meses de idade (34). Aos 18 e aos 24 meses de idade é comumente aplicado o *Modified Checklist for Autism in Toddlers - Revisto com Entrevista de Seguimento (M-CHAT - R/F)* (34).

Na prática clínica, o diagnóstico em crianças mais pequenas pode ser difícil, tanto devido à complexidade do desenvolvimento neurológico como pela instabilidade dos sintomas típicos nestas idades (35).

Em Portugal, de forma a garantir uma abordagem multidimensional na primeira infância, foi adotada a Classificação Diagnóstica das Perturbações da Saúde Mental e do Desenvolvimento da Infância (0-5) DC: 0-5 TM (*Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood*), aplicando-se igualmente critérios diagnósticos como a DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais) e a CID-10 (Classificação Estatística de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) (34). Assim, na primeira infância, até aos 5 anos, aplicam-se os critérios de diagnóstico das classificações: DC: 0-5 ou DSM-5 (299.0) ou CID 10 MC (F84) (34). Já em idades superiores a 5 anos, é indicado a utilização da escala da DSM-5 (299.0) ou da CID 10 MC (F84) (34).

A abordagem diagnóstica deverá ser clínica e realizada por uma equipa multidisciplinar, com formação e experiência em PEA, na qual integrem vários profissionais, nomeadamente: pediatra com experiência na área do neurodesenvolvimento e/ou neuropediatra, psiquiatra da infância e adolescência, psicólogo, enfermeiro, assistente social, terapeuta da fala e terapeuta ocupacional ou técnico superior de educação especial e reabilitação (35).

Deverá ser realizada uma abordagem individualizada de cada criança, assente na intervenção não farmacológica de base relacional e conforme aplicável, em articulação com a equipa local de intervenção precoce, as equipas de intervenção escolar e de transição para a vida adulta (34).

1.1.5. Comorbilidades associadas

Apesar das características típicas do autismo, outras dificuldades e aspetos clínicos têm sido observados em indivíduos com PEA (8), permitindo, assim, reconhecer algumas das comorbilidades que coexistem mais frequentemente com esta patologia.

Em crianças em idade pré-escolar com PEA é mais comum observar atrasos na linguagem, problemas motores e epilepsia (8). Já em idade escolar poderá ser mais evidente outras patologias como: a PHDA, Perturbação de Ansiedade, Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC), Défice intelectual e outros sintomas como a irritabilidade e comportamentos disruptivos (8). Sintomas depressivos são mais comuns entre adolescentes e adultos (8).

Por outro lado, estudos revelam que indivíduos com PEA apresentam uma mortalidade mais prematura (36,37).

Certas condições médicas também se revelaram significativamente mais comuns em adultos com PEA, tais como, doenças imunes, perturbações do sono, epilepsia, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes (38). É importante que os profissionais de saúde estejam cientes destas comorbilidades e estejam preparados para fornecer o tratamento e o suporte mais adequado a estes indivíduos.

Por fim, apesar dos múltiplos obstáculos que estes indivíduos possam enfrentar, estes também dispõem de habilidades e talentos únicos e, com o reconhecimento e programas de apoio adequados, poderão alcançar o sucesso na sua vida e contribuir significativamente para a sociedade.

1.1.6. Impacto na vida diária

A qualidade de vida (QV) é um conceito multidimensional que se refere ao bem-estar físico, psicológico, social e emocional de um indivíduo (39).

A investigação sobre a qualidade de vida (QV) em adultos com PEA tem incidido sobre dois aspetos: qualidade de vida objetiva e subjetiva, que estão frequentemente relacionados (8). A QV objetiva inclui conquistas sociais, tais como o emprego, condições de vida adequadas, relacionamentos de apoio, boa saúde física e mental (8). Já a QV subjetiva inclui perceções e avaliações dos indivíduos sobre as suas próprias vidas (8).

Infelizmente, adultos com PEA tendem a reportar uma QV objetiva inferior, devido ao desemprego elevado, dificuldade em estabelecer relacionamentos significativos e obter independência na vida adulta (8).

Vários fatores têm sido associados a uma melhor QV objetiva em adultos com PEA. Entre eles estão o desenvolvimento da linguagem precoce, um quociente de inteligência (QI) superior e sintomas de autismo menos graves (8). Assim, um indivíduo com QI médio-alto é muitas vezes capaz de frequentar o ensino regular e destacar-se positivamente, quer no ensino, quer futuramente no local de trabalho e revela, ao longo do tempo, melhorias significativas na capacidade de socialização, através de terapêuticas não farmacológicas (33). Algumas das suas características, como, por exemplo, o interesse restrito e repetitivo por determinado objetivo ou atividade, que pode prejudicar a interação social em determinados contextos, pode revelar-se útil noutras áreas, que privilegiem a atenção e a precisão (33).

Por outro lado, indivíduos que apresentem um diagnóstico de PEA grave, terão tendência a apresentar um prognóstico menos positivo e maior dependência dos seus cuidadores, revelando muitas vezes um grande isolamento social e ausência de capacidade de comunicação (33).

Alguns estudos sugerem que indivíduos do sexo feminino com PEA têm maior dificuldade em manter o emprego e são mais propensos a mascarar os seus sintomas de autismo, o chamado “efeito de camuflagem” que pode contribuir para o desenvolvimento de problemas de saúde mental (8,40).

É importante também considerar a QV subjetiva dos indivíduos com PEA, de forma a compreender o bem-estar e a satisfação com a vida destes indivíduos (8). Embora algumas metanálises revelem que a QV subjetiva tende a ser inferior entre indivíduos com PEA, relativamente aos indivíduos neurotípicos, este indicador é complexo e influenciável por outras condições, nomeadamente, pela própria compreensão do autismo por parte do indivíduo, pelo seu nível de satisfação com as suas atividades e com os relacionamentos diários (8).

É fundamental que os profissionais de saúde e respetivos cuidadores tenham em consideração tanto a QV objetiva como a subjetiva dos adultos com PEA (8), e trabalhem, junto da comunidade, de forma a melhorar o bem-estar destes indivíduos. Possíveis medidas a adotar poderão passar pelo desenvolvimento de capacidades sociais, pelo apoio destes indivíduos na procura de emprego e de oportunidades de educação, assim como a promoção de intervenções terapêuticas adequadas para lidar com os sintomas do autismo e comorbilidades associadas, como a Perturbação de Ansiedade e a Depressão (8).

Neste sentido, são cada vez mais os programas e as atividades realizadas que visam não só procurar dar apoio aos indivíduos com PEA, como também aos respetivos cuidadores (33).

Apesar do crescente interesse e consciencialização sobre as necessidades das pessoas com PEA, a investigação de intervenções focadas em habilidades sociais é um campo em constante evolução, que se encontra ainda no início (41). Ainda há muito a ser feito nesta área com vista a melhorar o funcionamento social destes indivíduos (41).

1.2. Doenças Autoimunes Maternas

1.2.1. Conceitos

Um das características centrais do sistema imune é a capacidade de desencadear uma resposta inflamatória contra corpos estranhos potencialmente nocivos e evitar a lesão dos próprios tecidos (42).

Os mecanismos que regulam a tolerância imunológica são cruciais e envolvem a deleção de células autorreativas durante o desenvolvimento das células T e B no timo e na medula óssea, respetivamente (42). Este processo garante que as células T e B, capazes de reconhecer e responder a antígenos próprios, sejam eliminadas antes de entrar na circulação sanguínea (42). Além disso, as células T reguladoras desempenham um papel fundamental na manutenção da tolerância imunológica periférica, inibindo a ativação de células T e B autorreativas (42). Por outro lado, a eliminação adequada de células apoptóticas também é importante, de forma a evitar a apresentação inapropriada de antígenos próprios e a consequente ativação de células autorreativas (42).

Quando ocorre uma falha nestes mecanismos de tolerância imunológica, as células T e B autorreativas podem escapar ao controlo e causar lesão tecidual, contribuindo para o desenvolvimento de doenças autoimunes (42).

É importante esclarecer que a autoimunidade é uma condição comum em indivíduos saudáveis e que nem sempre resulta em doença autoimune (42). Enquanto que a autoimunidade resulta de uma resposta imunológica contra antígenos próprios, as doenças autoimunes ocorrem quando essa resposta é prejudicial e causa lesão tecidual (42).

1.2.2. Epidemiologia

Nas últimas décadas tem-se verificado um crescimento no número de grávidas portadoras de doenças crónicas, como referido num estudo de *cohort* de 2016, que registou um aumento da prevalência de doenças crónicas entre mulheres grávidas de 3.71% para 15.76% entre 1989 e 2013 (43). No que concerne às doenças autoimunes foi registado um aumento de 4 a 8 vezes superior ao registado no passado: Artrite Reumatoide (AR) (de

0,1% a 0,73%), Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) (de 0,02% a 0,07%), Doença Inflamatória Intestinal Crónica (de 0,3% a 1,09%) e Esclerose Múltipla (de 0,04% a 0,26%) (43,44).

De facto, estima-se que pelo menos 7% da população tenha uma doença autoimune (45), sendo esta condição mais comum entre indivíduos do sexo feminino (46), com a idade média de aparecimento como apresentada na tabela 1 (46).

Tabela 1- Doenças Autoimunes e sua idade média de aparecimento. Adaptado de (46,47).

Doença Autoimunes	Idade média de Aparecimento (anos)
Lúpus Eritematoso Sistémico	15-55
Esclerose Sistémica	20-50
Artrite Reumatoide	30-60
Psoríase	15-35
Síndrome de <i>Sjögren</i>	40-60
Colite Ulcerosa	30-40
Doença de <i>Crohn</i>	30-40

De facto, 80% dos indivíduos com doenças autoimunes tendem a ser do sexo feminino, possivelmente devido a variações nos cromossomas sexuais e alterações hormonais (46). Como exemplo, apresenta-se o LES, que ocorre predominantemente em mulheres numa proporção de 7 em 1 (46). A causa do LES ainda não é completamente conhecida, contudo pensa-se que a sobreexpressão dos genes *CD40LG* e *CXCR3* possa estar na sua origem (46). O gene *CD40LG* encontra-se localizado no cromossoma X, pelo que se sugere que a falta de inativação do cromossoma X, em indivíduos do sexo feminino, possa contribuir para a sobreexpressão do gene *CD40LG* e, conseqüentemente, para o desenvolvimento do LES (46).

Por outro lado, existe alguma evidência sugestiva do envolvimento de alterações hormonais no desenvolvimento de doenças autoimunes (46). Com base num estudo observacional constatou-se que após o início da puberdade há um aumento do número de indivíduos do sexo feminino com maior risco de desenvolver Esclerose Múltipla, relativamente a jovens pré-púberes (46). Apesar de se constatar uma certa associação, mais estudos deverão ser efetuados a fim de compreender como as alterações hormonais poderão estar associadas às doenças autoimunes (46).

A Esclerose Múltipla constitui uma doença autoimune degenerativa que afeta o SNC e manifesta-se sobretudo em mulheres com idade compreendida entre os 20 e os 40 anos

(48). Apresenta-se frequentemente como uma doença ativa intermitente, contudo 15% dos doentes com Esclerose Múltipla, apresentam um curso da doença progressivo (48).

A prevalência da Artrite Reumatoide, em mulheres em idade fértil, constitui 0,2%, sendo que as mulheres portadoras de AR possuem um risco acrescido de desenvolver complicações hipertensivas na gravidez (7-10%), restrição de crescimento intrauterino (15-20%), parto pré-termo (10-12%) e parto por cesariana (20-42%) (47). A AR é afetada favoravelmente pela gravidez (47).

A Psoríase apresenta um pico de incidência entre os 30 e os 40 anos e a sua prevalência em mulheres em idade fértil constitui 1% (49). Estudos genéticos têm revelado mutações no gene antagonista do recetor da interleucina 36 em doentes com Psoríase pustulosa generalizada (49). A Psoríase está também associada a comorbilidades como a síndrome metabólica (Diabetes *mellitus*, Hipertensão arterial), doenças cardiovasculares e Depressão (49).

1.2.3. Gravidez e as Doenças Autoimunes

Durante muito tempo, a gravidez foi desaconselhada em mulheres portadoras de doença autoimune, dado o impacto significativo que estas podem ter na saúde materna e as várias complicações obstétricas associadas (47,50). Vários estudos reportaram um risco acrescido para aborto, restrição de crescimento intrauterino, morte fetal intrauterina, parto pré-termo, entre outras condições cardíacas e metabólicas (47,50). Por outro lado, há evidência crescente de que certas condições inflamatórias, como as doenças autoimunes, estão associadas a alterações no neurodesenvolvimento da descendência (51).

Ora, dada a severidade dos *outcomes*, a gravidez em mulheres portadoras de doença autoimune é equiparada a gravidez de alto risco (44,50). É altamente recomendado o aconselhamento pré-concepcional, para otimizar a terapêutica farmacológica e evitar fármacos teratogénicos (44,50). Isto permite estabilizar a doença durante a gestação, e reduzir assim o risco de complicações maternas e fetais (44,50).

2. Objetivos

Dada a prevalência de patologia psiquiátrica, constatada pelos resultados da OMS, e as implicações associadas na vida adulta, o objetivo principal desta dissertação foi conhecer a evidência científica atual sobre a influência das doenças autoimunes maternas no desenvolvimento da PEA na descendência, sendo ainda relevante compreender os mecanismos envolvidos nesta associação e quais as terapêuticas a serem desenvolvidas, de forma a reduzir a PEA na descendência, de mães portadoras de doença autoimune. Foram abordados os seguintes objetivos:

1. Doença Autoimune Materna e PEA na descendência;
2. Ativação Imune Materna e PEA na descendência;
 - a. Inflamação Aguda e Crônica e Perturbações do Neurodesenvolvimento;
 - b. Resposta Inflamatória Materna durante a gravidez;
 - c. O papel das citocinas;
 - d. IL-17 na patogênese das doenças autoimunes;
 - e. O papel da placenta na AIM;
3. Efeitos da AIM no neurodesenvolvimento do feto;
 - a. Alterações na Microglia;
 - b. *Stress* Oxidativo;
 - c. Disfunção mitocondrial;
4. Alterações epigenéticas;
5. Fatores maternos que promovem risco e resistência à AIM;
6. Terapêuticas em desenvolvimento.

3. Metodologia

Para a realização desta dissertação procedeu-se a uma pesquisa de bibliografia entre os meses de junho e novembro de 2022. Para efeito, realizou-se a pesquisa de artigos científicos utilizando como motor de busca, a *Pubmed*. Para realizar a pesquisa, utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “*autism*”, “*autoimmune diseases*”, “*maternal immune activation*”, “*pregnancy*”, “*maternal autoantibodies*”.

A pesquisa foi restrita a artigos com idioma em inglês e português, incluindo revisões, revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e randomizados. Não foram impostas quaisquer restrições temporais na pesquisa, no entanto priorizou-se as publicações mais recentes, sobretudo nos últimos 10 anos. Após a aplicação destes critérios, com base na leitura do *abstract*, filtrou-se os artigos, que pelo seu conteúdo científico, apresentavam relevância para o tema. Não obstante, foram também analisadas referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados.

Procedeu-se também à consulta de *websites*, livros de referência médica, *guidelines* nacionais e internacionais.

4. Resultados e Discussão

4.1. Doença autoimune materna e Perturbação do Espectro do Autismo na descendência

4.1.1. Estudos observacionais

De acordo com vários estudos observacionais, existe uma associação conhecida entre a PEA e as doenças autoimunes em mulheres grávidas, incluindo AR (52), Psoríase (53), LES (53), Diabetes *Mellitus* tipo 1 (54), Tiroidite Autoimune (55–57), Colite Ulcerosa (53) e Doença de *Crohn* (53).

Em 2015, foi publicada uma revisão sistemática e uma metanálise que avaliou quantitativamente a associação entre as doenças autoimunes maternas e o risco de PEA na descendência (56); com base neste trabalho verificou-se que mães com doenças autoimunes apresentavam um risco 34% superior relativamente ao grupo de controlo, de ter descendência com PEA (56). Além disso, a metanálise sugere que as doenças autoimunes maternas constituem um fator de risco independente para o desenvolvimento de PEA na descendência (56).

Mais recentemente, um estudo de *cohort*, com o intuito de investigar a associação entre as doenças autoimunes maternas, diagnosticadas antes do parto, e o risco de desenvolvimento de doença psiquiátrica na descendência até ao início da idade adulta, utilizou dados de registos nacionais dinamarqueses de indivíduos nascidos entre 1978 e 2015 (58). Com base neste estudo, verificou-se que a doença autoimune materna, diagnosticada antes do parto, foi associada a um aumento geral de 16% do risco de desenvolvimento de doença psiquiátrica na descendência (58). Este estudo incita a discussão acerca da pertinência de vigiar a longo prazo indivíduos expostos no período pré-natal a doenças autoimunes para um largo espectro de doenças psiquiátricas (58).

Tendo em conta os vários estudos supracitados, verifica-se uma associação entre PEA na descendência e as doenças autoimunes maternas. Desta forma, dado o aumento de perturbações do neurodesenvolvimento nas últimas décadas, tem-se verificado um crescente interesse em compreender os mecanismos biológicos subjacentes, e consecutivamente desenvolver estratégias preventivas durante a gravidez e no período pós-natal.

4.2. Ativação Imune Materna e Perturbação do Espectro do Autismo na descendência

4.2.1. Inflamação Aguda e Crônica e Perturbações do Neurodesenvolvimento

A presença de certos fatores sociais, psicológicos, ambientais e biológicos pode interferir com a resolução adequada da inflamação aguda e, como resultado, levar à promoção de uma inflamação crônica sistêmica, caracterizada por ser persistente, não infecciosa e de baixo grau, podendo assim contribuir para o desenvolvimento de várias doenças crônicas, como as autoimunes (59,60).

A hipótese da ativação imune materna (AIM) é uma teoria proposta para explicar como a desregulação do ambiente imune materno, na sequência de processos inflamatórios agudos e crônicos, pode afetar o neurodesenvolvimento fetal e despoletar doenças como a PEA (61,62).

4.2.2. Resposta Inflamatória Materna durante a gravidez

A gravidez constitui um período de particular vulnerabilidade, em que uma disrupção do ambiente imune materno, pode interferir com o desenvolvimento do feto (63).

Estudos em animais estabeleceram que recetores Toll-like (TLRs) são potenciais vias de sinalização que associam os fatores inflamatórios, presentes no sistema imune materno, às alterações do desenvolvimento neurológico da descendência (51).

Os padrões moleculares associados a patógenos (PMAPs) e os padrões moleculares associados a danos (PMADs) são os primeiros sinais detetados pelos TLRs (64).

Os TLRs são proteínas que detetam agentes patogénicos e danos celulares e, através de vias de sinalização específicas, ativam o sistema imune, produzindo citocinas pro-inflamatórias (64,65). Os TLRs desempenham um papel importante no sistema imune inato e adquirido (65) e encontram-se expressos nas células imunes periféricas e no sistema nervoso central (SNC), incluindo na microglia e nos neurónios (51).

Doenças inflamatórias crônicas, como a obesidade e a diabetes, doenças autoimunes ou outras, levam ao aumento da ativação de TLRs intracelulares e conseqüente à ativação de uma cascata inflamatória (51) - figura 1. Particularmente nas doenças autoimunes, a acumulação do próprio ácido desoxirribonucleico (DNA) e do ácido ribonucleico (RNA) desencadeia a ativação de TLRs (65).

A evidência sugere que fatores ambientais e várias condições crônicas, presentes durante a gravidez, podem afetar a expressão dos receptores TLRs e, conseqüentemente, a imunidade adaptativa no sangue materno, placenta e cérebro fetal (51).

Apesar da evidência sobre TLRs ainda ser limitada (51), foi observado em mulheres grávidas com LES, uma expressão elevada de TLR4 e níveis elevados de citocinas e quimiocinas, o que sugere uma possível ligação entre as doenças autoimunes e a ativação de TLRs (66).

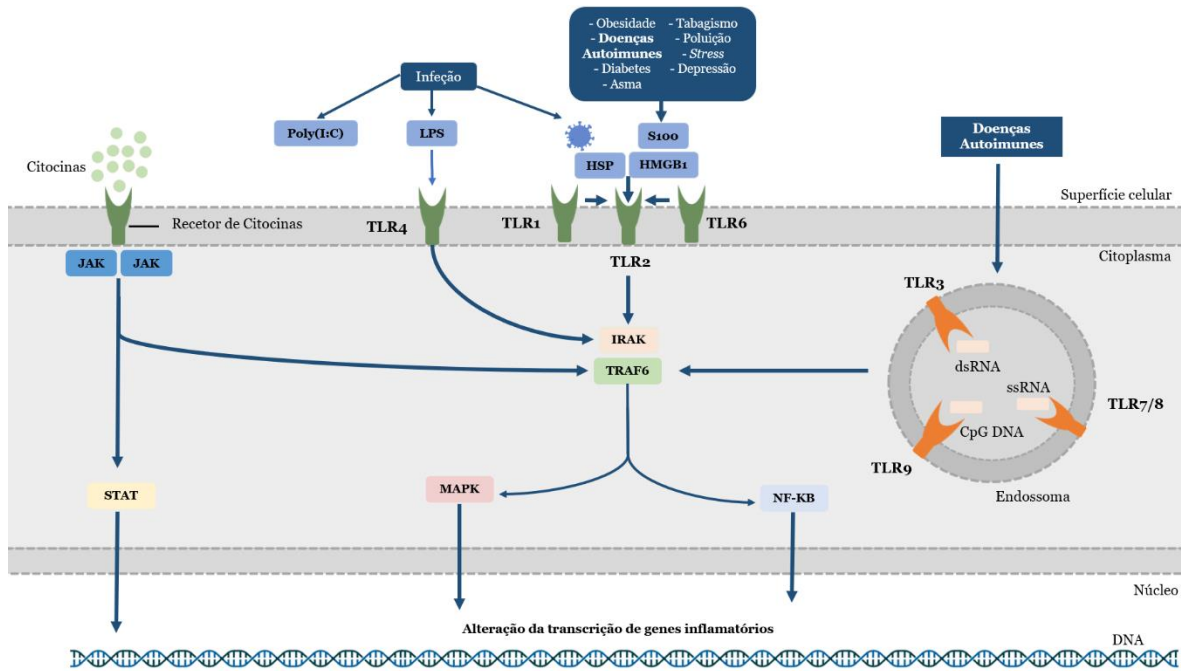


Figura 1- Vias de sinalização intracelular que associam fatores ambientais e inflamação materna a alterações no DNA. TLR, receptores Toll-like; dsRNA, RNA duplamente ramificado; HMGB1, proteína de grupo de alta mobilidade B1; HSP, proteína de choque térmico; LPS, lipopolissacarídeo; poly(I:C), ácido poliinosínico-policitídílico; ssRNA, RNA de cadeia única; Nk, fator nuclear. Adaptado de (51).

4.2.3. O papel das citocinas

Como discutido anteriormente, em resposta a vários fatores ambientais promotores de inflamação crônica, como é o caso das doenças autoimunes, há a estimulação de PMAPs e PMADs, que estimulam os TLRs (51). Estes ativam, conseqüentemente, uma cascata inflamatória que envolve a fosforilação de proteínas adaptadoras como o Fator Nuclear-KB (NF-kB) e a MAP quinase (MAPK) – figura 1 (51). Por outro lado, a ativação dos receptores de citocinas através da via de sinalização JAK-STAT também contribui para a sinalização de NF-kB (51). Ora, a sobreexpressão da via de sinalização JAK-STAT e de NF-kB, mediante a interação com enzimas epigenéticas e com fatores de transcrição,

culmina nas modificações epigenéticas, tais como, metilação do DNA, acetilação de histonas, modelação da cromatina e do microRNA (figura 1) (51).

Dada a relevância das citocinas nos mecanismos subjacentes à AIM, existem vários estudos de *cohort* (51), que sugerem que existe uma relação entre a AIM e o aumento do risco de PEA na descendência, através de alterações nos níveis de biomarcadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, proteína C reativa) na mãe ou no tecido fetal (51). Com base numa revisão de 2021 (51), na tabela 2, foram reunidos alguns dos estudos que evidenciam esta relação entre a AIM e a PEA, apresentando de igual forma os resultados obtidos destes estudos.

Nos resultados, apresentados na tabela 2, é identificado um aumento de várias citocinas no sangue materno, no líquido amniótico e no sangue neonatal de indivíduos com PEA. Por exemplo, foi demonstrado que citocinas específicas como a Interleucina 6 (IL-6), o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Interferão γ (IFN γ) estão frequentemente aumentadas no cérebro e no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com PEA, em comparação com indivíduos neurotípicos (67). Ora, estes resultados são, mais uma vez, concordantes com a teoria da AIM e de que algumas citocinas têm um papel preponderante no neurodesenvolvimento do feto, em particular no desenvolvimento da PEA. Contudo, estes achados apresentam algumas limitações, dado não serem sempre consistentes entre os vários estudos (51,67).

Tabela 2- Mediadores inflamatórios envolvidos na PEA. IL, Interleucina; IFN γ , Interferão γ ; GM-CSF, Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos; PCR, Proteína C Reativa; TNF, Fator de Necrose Tumoral. Adaptado de (51).

Referência	Tipo de Estudo	Resultados
Associação entre os níveis de Citocinas e da proteína C reativa no sangue materno e PEA na descendência		
Goines et al (2011)	Populacional: caso-controle	Aumento dos níveis maternos de IL-4, IL-5 e IFN γ associado a um risco acrescido de 50% para desenvolver PEA, com ou sem défice intelectual na descendência.
Jones et al. (2017)	Populacional: caso-controle	Aumento dos níveis maternos do GM-CSF, IFN γ , IL-1 α e dos níveis de IL-6 a associado a PEA; níveis maternos reduzidos de IL-1 β e da quimiocina CCL2 associados a PEA.
Nadeem et al. (2020)	Meta-análise baseada em 3 estudos populacionais	Mães de filhos com PEA apresentam <i>odds ratio</i> de 1.02 (95% CI 0,948-1,103) de ter PCR aumentada durante a gravidez.
Associação entre os níveis de citocinas e quimiocinas no líquido amniótico e PEA na descendência		
Abdallah et al.	Populacional: caso-	Aumento dos níveis da quimiocina CCL2 no líquido amniótico.

(2012)	controle	
Abdallah et al. (2013)	Populacional: caso-controle	Aumento dos níveis de IL-4, IL-10, TNF e TNF β .
Associação entre os Níveis de citocinas e quimiocinas de amostra de sangue neonatal e PEA na descendência		
Krakowiak et al. (2017)	Populacional: caso-controle	Aumento dos níveis de IL-1 β e IL-4.
Abdallah et al. (2012)	Populacional: caso-controle	Redução dos níveis de IFN γ , IL-4, IL-10.
Heuer et al. (2019)	Populacional: caso-controle	Aumento dos níveis de IL-6 e IL-8.
Zerbo et al. (2014)	Populacional: caso-controle	Aumento dos níveis da quimiocina CCL2 e redução de RANTES.
Abdallah et al. (2013)	Populacional: caso-controle	Sem diferença nos níveis das quimiocinas entre indivíduos com PEA e grupo de controle.

A IL-6 é uma glicoproteína responsável por funções celulares que medeiam a inflamação, neurogênese, crescimento e sobrevivência celular, mielinização e desmielinização do SNC (67). Esta é um dos principais mediadores do processo da AIM, através do qual ocorrem alterações comportamentais na descendência (67,68), como demonstrado após uma injeção de IL-6 em roedores (68).

A inibição latente é um processo de aprendizagem que ocorre quando a exposição prévia a um estímulo neutro inibe a resposta subsequente a esse estímulo, quando este é associado a uma consequência (69,70).

A inibição pré-pulso é um fenômeno através do qual um estímulo fraco (pré-pulso) pode suprimir ou reduzir a resposta de sobressalto a um estímulo subsequentemente mais forte (pulso) (71). Pensa-se que uma deficiência na inibição pré-pulso esteja associada a uma disfunção sensório-motora (71).

A injeção materna de IL-6 demonstrou provocar défices em dois comportamentos relevantes: inibição pré-pulso e inibição latente, cuja diminuição é observada em patologias psiquiátricas, tais como na Esquizofrenia e na PEA. (68) Tal como acontece com a inibição pré-pulso, o processo da AIM em roedores interrompe também a inibição latente na fase adulta da descendência (68).

Para maior contextualização, o Ácido poliinosínico-policitidílico (poli(I:C)) é um composto sintético que tem uma estrutura semelhante à do RNA de cadeia dupla (68). O poli (I:C) é frequentemente utilizado em estudos para simular a resposta do sistema imunológico perante uma infecção viral (68).

Num outro estudo, com o intuito de averiguar o papel da IL-6 endógena durante a AIM, foi administrado um anticorpo neutralizante de IL-6 com poli (I:C) (68). No grupo de controlo, a administração isolada de anti-IL-6 não provocou alterações comportamentais na descendência (68). Contudo, verificou-se um nível aumentado das interleucinas IL-6 e a IL-1 β nos roedores que receberam injeções de poli (I:C). Constatou-se também, que o anti-IL-6, estimulado por poli (I:C), liga-se a 98% da IL-6 sérica total, não revelando interferência com a concentração sérica de outras citocinas (68).

Posto isto, foram testados dois grandes grupos de roedores e observado o seu comportamento enquanto adultos. Como resultados, constatou-se que a descendência de roedores que recebeu injeção de poli (I:C) revela uma diminuição da inibição latente (68). Em contraste, os que receberam injeções de poli (I:C) juntamente com o anticorpo anti-IL-6 revelaram uma inibição latente normal (68). Com estes resultados, concluiu-se que uma breve neutralização de IL-6, durante um período crítico do desenvolvimento embrionário, consegue prevenir dois importantes défices comportamentais na descendência (inibição latente e inibição pré-pulso) (68).

Em termos comportamentais, verificou-se que roedores com expressão elevada de IL-6 no cérebro, exibem traços autistas, tais como traços anormais de ansiedade e interação social diminuída (67).

4.2.4. IL-17 na patogénese das doenças autoimunes

Entre as várias citocinas associadas a doenças autoimunes e ao desenvolvimento de PEA, destaca-se a IL-17. Estudos recentes, têm incidido na sua investigação dado que se tem revelado uma citocina chave na patogénese de várias doenças autoimunes (72).

A IL-17A, também conhecida por IL-17, é uma citocina produzida principalmente pelas células T auxiliares CD4+ Th17 que expressam o recetor órfão relacionado ao recetor de ácido retinóico gama t (ROR γ t) e são ativadas pela IL-23 (72).

A IL-17A é uma das seis proteínas da família de citocinas IL-17, que inclui também a IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-25 (também conhecida como IL-17E) e IL-17F (72). Entre estas, a IL-17A é a proteína mais implicada na patogénese de várias doenças humanas (72).

A via de sinalização IL-23/IL-17 tem revelado um papel crítico na patogénese de várias doenças autoimunes, nomeadamente na Psoríase (73), uma doença autoimune caracterizada pela inflamação crónica da pele e das articulações (42). Esta doença apresenta-se frequentemente com espessamento da pele e vermelhidão, associadas à proliferação dos queratinócitos (74). A importância da via de sinalização IL-23/IL-17 na Psoríase deve-se à observação de uma expressão aumentada da IL-23 e de Th17 nas lesões cutâneas destes doentes (74).

A IL-23 é uma citocina produzida por células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas e os macrófagos (74). Ora, perante a estimulação antigénica, as células Th17 produzem a IL-17, o que desencadeia uma cascata de eventos que culmina na produção de várias citocinas (como o fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), o fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF), a IL-6, a IL-1 β e o TNF α) e quimiocinas, envolvidas na resposta inflamatória, incluindo no recrutamento de neutrófilos (75,76).

Além disso, a IL-6, produzida pelas células TH17, atua em conjunto com a IL-17 para estimular ainda mais a produção de ambas as citocinas, resultando assim num mecanismo de *feedback* positivo (75,76).

Em doenças autoimunes a produção excessiva e inapropriada de IL-17 e de outras citocinas pró-inflamatórias pode levar a uma resposta imunitária crónica (75).

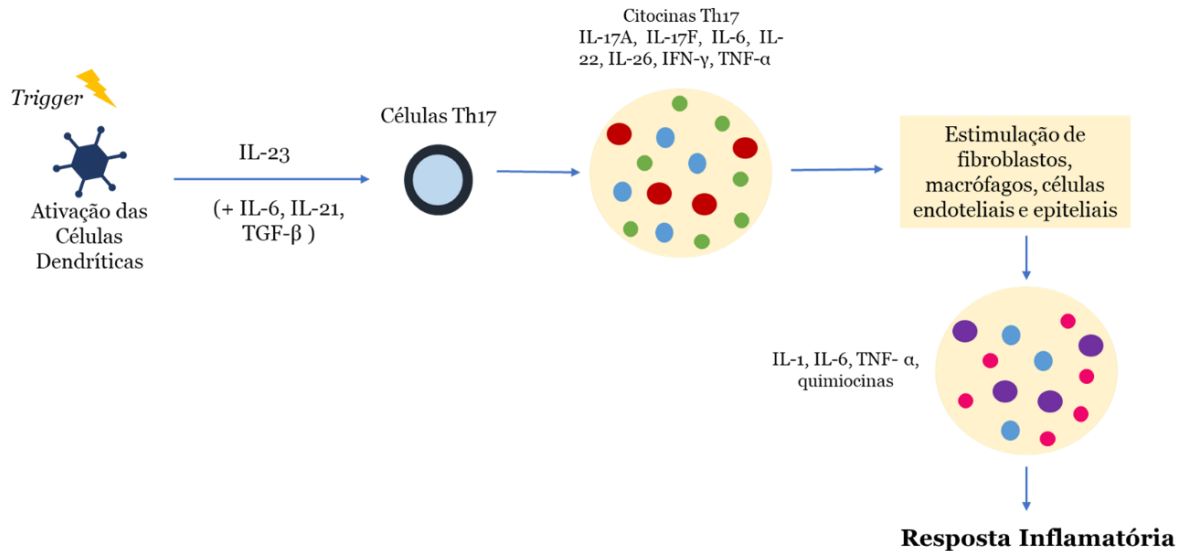


Figura 2- Via de sinalização IL-23/IL-17. IL, Interleucina; TGF- β , Fator de Transformação do Crescimento β ; IFN- γ , Interferão γ ; TNF- α , Fator de Necrose Tumoral α . Adaptado de (77).

4.2.4.1. Relação entre a exposição de IL-17 e a Perturbação do Espetro do Autismo - em modelos animais

Num modelo animal, no de AIM, foi injetado o poli (I:C) a nível intraperitoneal, em roedores grávidas e procedeu-se à observação do comportamento da descendência (78). A descendência, de grávidas injetadas com poli (I:C), exibiu sintomas comportamentais compatíveis com a PEA, nomeadamente défices sociais, comunicação anormal e comportamentos repetitivos (78).

Além disso, após a injeção de poli (I:C) que ocorreu ao 12.5^o dia embrionário, relativamente ao grupo de controlo, ocorreu uma forte produção de citocinas como da IL-6, TNF- α , interferon- β (IFN- β), IL-1 β , assim como da IL-17A, tendo esta última sofrido um forte aumento no dia 14.5^o (78). Com este estudo, constatou-se que a IL-6 constitui um fator chave na diferenciação de células Th17 e é necessária em mães grávidas para induzir fenótipos semelhantes a PEA na descendência (78).

De seguida, procedeu-se à investigação de alterações estruturais no desenvolvimento cerebral, associadas à ativação patológica da via da IL-17, e verificaram-se alterações na arquitetura cortical nos cérebros de roedores com fenótipo semelhante à PEA (78).

Com este estudo, constatou-se que a ativação patológica da via das células Th17- IL-17, durante a gestação de mães com certas condições inflamatórias, pode alterar o desenvolvimento do cérebro fetal e contribuir para alterações comportamentais semelhantes à PEA (78). Neste sentido, é de destacar que as células Th17 requerem a expressão de ROR γ t para que ocorra a sua diferenciação, pelo que foi colocada a hipótese no estudo de que, tanto o recetor ROR γ t como as células Th17 e respetivas citocinas, constituem bons alvos terapêuticos para a prevenção do desenvolvimento da PEA na descendência (78). Testou-se também a administração de um anticorpo bloqueador da IL-17A, antes e após a administração de poli (I:C), constatando-se que o tratamento após a AIM pode corrigir algumas características semelhantes à PEA na descendência, apresentando o pré-tratamento um maior potencial terapêutico (78).

Com este estudo, levanta-se a possibilidade de modular a atividade da IL-17, de forma a prevenir as perturbações do neurodesenvolvimento, como a PEA, contudo ainda há muito a descobrir sobre os mecanismos subjacentes à inflamação no útero e a sua relação com as perturbações do neurodesenvolvimento (78).

4.2.4.2. Relação entre a exposição de IL-17 e Perturbação do Espectro do Autismo- em humanos

Em alguns doentes com PEA, os níveis da IL-17A revelaram-se aumentados e diretamente relacionados com a severidade da doença, pelo que indivíduos com uma doença mais grave apresentaram níveis superiores (79).

Foi encontrada expressão para o recetor da IL-17A nos neurónios, nas células da glia e nas células endoteliais do córtex cerebral humano (72). Contudo, é de referir que a expressão da própria IL-17A no cérebro humano é rara, conforme se constatou por meio de análises de sequenciamento de RNA (72).

Estes resultados sugerem que a IL-17A pode ter um papel importante no desenvolvimento e progressão da PEA. No entanto, mais estudos deverão ser realizados para compreender melhor o papel da IL-17A e a sua relação com as perturbações do neurodesenvolvimento, como a PEA (72).

Como referido anteriormente, a IL-17A é uma das citocinas mais importantes envolvida na patogénese da Psoríase, que, por sua vez, tem sido alvo de mais investigações nos últimos anos (72). Neste sentido, existem três fármacos que constituem anticorpos para a IL-17A e que se encontram comercialmente disponíveis: secukinumab, ixekizumab e brodalumab (72). O secukinumab e o ixekizumab encontram-se aprovados para o tratamento da Psoríase, da Artrite Psoriática e da Espondilite anquilosante, já o brodalumab apenas o está para o tratamento da Psoríase (72). Todos estes fármacos são capazes de atravessar a placenta humana, pelo que se questiona a sua aplicabilidade no tratamento da sobre-regulação de IL-17 em grávidas (72). Desta forma, uma redução na incidência da PEA na descendência de grávidas tratadas com estes fármacos, será certamente indicativa de uma relação entre a AIM e a PEA através da via da IL-17 (72). Estudos clínicos deverão ser realizados, de forma a elucidar esta questão (72).

4.2.5. O papel da placenta na Ativação Imune Materna

A placenta desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase entre a mãe e o feto, e para além da sua função nutricional, possui também um papel crítico na regulação do sistema imunológico durante a gravidez, modelando as respostas imunológicas maternas e fetais, com o objetivo de garantir a sobrevivência e o desenvolvimento adequado do feto (51).

Contudo, como discutido anteriormente, podem ocorrer processos inflamatórios maternos (AIM) e conseqüentemente, a transferência passiva de citocinas maternas para o cérebro fetal ou a estimulação da produção endógena de citocinas fetais, que podem afetar o neurodesenvolvimento do feto (51,80).

De facto, em resposta à inflamação sistémica durante a gravidez ocorrem alterações imunológicas na placenta e no cérebro fetal (80). Certos eventos que ocorrem na gravidez, como por exemplo, uma infeção, tem a capacidade de ativar o sistema imune materno (AIM) e promover a produção de citocinas pró-inflamatórias, como da IL-6 e do TNF- α (80). Como abordado anteriormente, níveis elevados da IL-6 estimulam a ativação das células Th17, ocorrendo conseqüentemente a libertação da IL-17A (80). Esta última, juntamente com a IL-6 e o TNF- α , desencadeiam uma resposta imune também na placenta e a conseqüente produção de citocinas pró-inflamatórias (80).

Através da placenta, as citocinas pró-inflamatórias podem também migrar para o feto e, ao atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE), podem interferir com o desenvolvimento neuronal, como será discutido adiante (80).

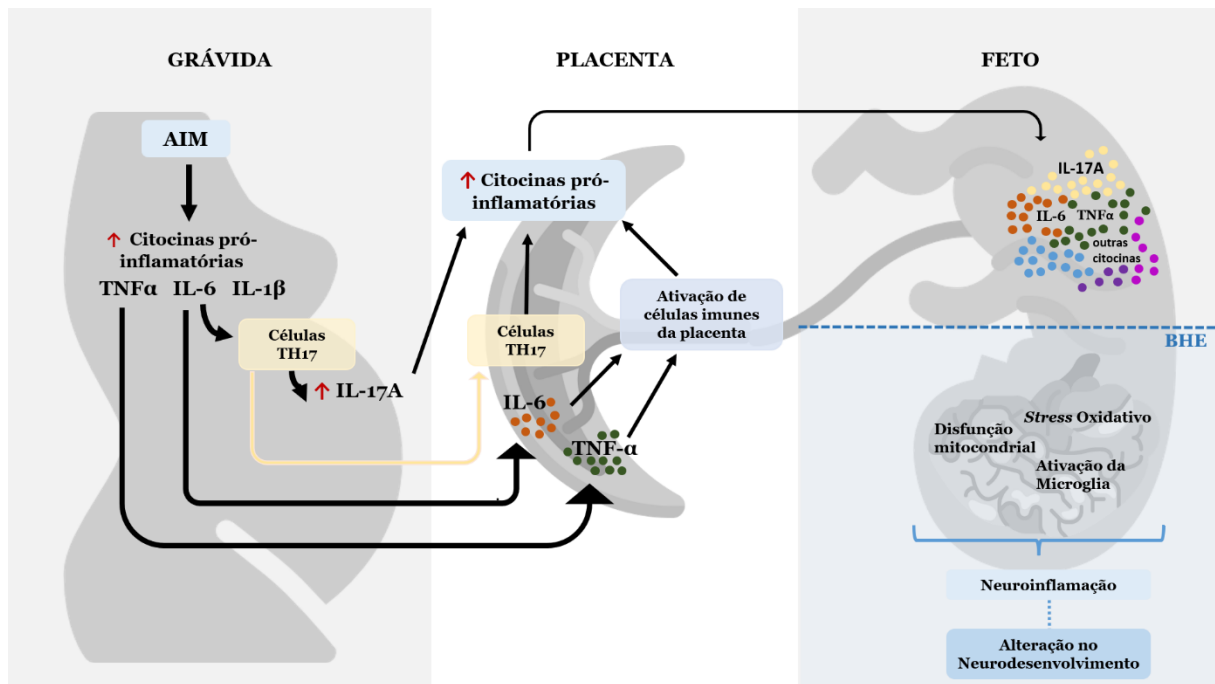


Figura 3- Alterações imunológicas na placenta e no cérebro do feto. AIM, Ativação Imune Materna; TNF α , Fator de Necrose Tumoral α ; IL, Interleucina. Adaptado de (80).

4.3. Efeitos da Ativação Imune Materna no neurodesenvolvimento do feto

4.3.1. Alterações na Microglia

Modelos animais demonstraram que a AIM pode afetar a estrutura do cérebro, através de alterações na morfologia neuronal, na conectividade sináptica e através da desregulação dos sistemas de neurotransmissão (51).

Microglia são células imunes residentes do SNC, responsáveis pela vigilância imunológica do cérebro e desempenham um papel importante no desenvolvimento, maturação e manutenção do cérebro em organismos embrionários e adultos (51,80).

Durante o desenvolvimento embrionário, as células da microglia são as primeiras células do sistema imunológico a infiltrarem-se no tecido nervoso em desenvolvimento, desempenhando um papel fundamental na remodelação neuronal, na eliminação de sinapses e de neurónios desnecessários e participam na formação de novas conexões sinápticas (80). Já no cérebro adulto, são responsáveis pela manutenção da homeostase cerebral (51,80).

Após uma infecção ou lesão, as células da microglia são rapidamente ativadas, segregando consequentemente citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-23 e IL-18) e espécies reativas de oxigénio (ROS) que promovem a neuroinflamação (80).

A evidência sugere um aumento da ativação microglial em indivíduos com PEA (51,80). De facto, estudos realizados em cérebros de indivíduos *post mortem* revelaram em indivíduos com PEA, relativamente ao grupo de controlo, um aumento da ativação microglial em diferentes regiões do cérebro tais como, no cerebelo, na substância branca e na região cortical, apresentando esta última, também uma maior densidade microglial (80).

Dada a impossibilidade de usar modelos vivos humanos, para o estudo da ativação da microglia em condições patológicas, tem-se recorrido a modelos animais de AIM (80). Alguns investigadores referem um aumento da densidade da microglia, alterações na sua morfologia ou na sua motilidade (80). Contudo, as últimas descobertas revelam-se inconclusivas, pelas diferenças encontradas nos seus resultados (51,80). Assim, mais estudos deverão ser realizados de forma a compreender o papel da microglia em patologias, como a PEA (51,80).

4.3.2. Stress Oxidativo

A inflamação e o *stress* oxidativo encontram-se relacionados (80). Como abordado anteriormente, a inflamação é uma resposta imunológica complexa que ocorre em resposta a condições como a lesão tecidual e a resposta autoimune, através da produção de citocinas pró-inflamatórias (80). Ora, estas últimas, são capazes de desencadear uma resposta oxidativa nas células fagocíticas, nomeadamente nos macrófagos (no sistema nervoso periférico) e na microglia (no SNC) (80). As células oxidativas produzem ROS, capazes de provocar danos celulares e moleculares e de contribuir para o desenvolvimento de *stress* oxidativo (80).

O *stress* oxidativo tem a capacidade de potenciar os processos inflamatórios (através da libertação de PMADs pelas células danificadas), de provocar disfunção mitocondrial e desencadear uma cascata inflamatória (80).

Com base na evidencia, tem-se associado a PEA a um aumento dos níveis de *stress* oxidativo e a uma menor capacidade antioxidante (80). De facto, marcadores de *stress* oxidativo foram observados em amostras cerebrais *post mortem* de indivíduos com PEA, juntamente com uma capacidade antioxidante reduzida (80). Revelou-se também um aumento dos seguintes marcadores: 3-nitrotirosina (3-NT, marcador de dano de proteína oxidativa), 3-clorotirosina (3-CT, marcador de inflamação) e 8-oxo-desoxiguanosina (8-oxo-dG, marcador de dano oxidativo ao DNA) (80).

4.3.3. Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias desempenham um papel relevante na produção de ROS nas células (80). Ora, níveis elevados de *stress* oxidativo demonstraram estar relacionados com a disfunção mitocondrial, que se deve não só ao aumento da produção de ROS localmente, mas também à produção destas pela microglia ativada (80).

Tanto a disfunção mitocondrial, como a produção de ROS mitocondrial, desencadeiam a ativação de vias de sinalização inflamatórias, o que resulta numa produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e IL-1 β (80). Ambas as citocinas encontram-se associadas à inibição da cadeia transportadora de eletrões, ao aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial, à supressão da atividade da piruvato desidrogenase e à inibição da fosforilação oxidativa (80). Por outro lado, a disfunção mitocondrial pode resultar na libertação de PMADs, capazes de potenciar os mecanismos inflamatórios dependentes da mitocôndria (80).

Através dos recentes estudos, averiguam-se anormalidades da função mitocondrial em crianças com PEA de até 80%, relativamente à população normal (80).

Por fim, apesar de existir alguma evidência, no que concerne à disfunção mitocondrial, muitas questões permanecem acerca do *stress* oxidativo mitocondrial e quais são os mecanismos associados à AIM que desencadeiam a PEA (80).

4.4. Alterações epigenéticas

Um crescente número de estudos aponta para a possibilidade de a exposição pré-natal a fatores inflamatórios ter efeitos epigenéticos duradouros no cérebro e no comportamento da descendência. Especificamente, em modelos animais, têm sido propostos mecanismos epigenéticos que procuram explicar as diferenças nas manifestações comportamentais da descendência (51). A partir desses estudos, descobriu-se que a AIM pode induzir alterações a longo prazo na metilação do DNA, na expressão do microRNA e nas modificações nas histonas, achados estes que são compatíveis com aqueles observados no córtex da descendência de roedores expostos a AIM (51).

A exposição pré-natal a fatores inflamatórios pode levar a mudanças epigenéticas na descendência e causar doenças imunológicas e défices neurocomportamentais durante a infância (51). No entanto, é importante destacar que a exposição pré-natal a fatores inflamatórios não é a única causa dessas alterações epigenéticas (51). Outros fatores ambientais, como a exposição ao tabaco, também podem exercer um papel importante na indução de mudanças epigenéticas (51). Por outro lado, é crucial mencionar que nem todas as exposições inflamatórias pré-natais levam a alterações epigenéticas e nem todas mostram um impacto negativo no desenvolvimento da descendência (51).

A investigação nesta área ainda é relativamente recente e, portanto, estudos adicionais são necessários para melhor compreender os mecanismos subjacentes (51).

4.5. Fatores maternos que promovem risco e resistência à Ativação Imune Materna

Cada vez mais investigadores se têm dedicado a elucidar os fatores que promovem resistência e maior suscetibilidade para o desenvolvimento de AIM (51).

Estudos em animais, permitiram averiguar que o estado imunológico da mãe é influenciado por alguns fatores que demonstram oferecer maior suscetibilidade para a AIM, entre os quais estão a ferropenia, anemia materna e alterações no microbioma intestinal, alterações estas que podem induzir as células Th17 a produzir mais IL-17A (51). De facto, a exposição a uma dieta rica em gorduras leva o microbioma intestinal materno a produzir metabolitos bacterianos pró-inflamatórios, responsáveis pela ativação do sistema imune inato (51).

Alterações no microbioma materno durante a gravidez, desencadeadas por alterações na dieta, infeção e por exemplo, devido ao *stress*, podem influenciar a neurogênese e modular o microbioma intestinal e o sistema imune periférico da descendência (51).

Por outro lado, também se constatou que alguns fatores são capazes de oferecer resistência à AIM, como por exemplo, um alto teor materno de zinco, ferro, vitamina D, ácidos gordos ómega-3 e colina (51).

4.6. Terapêuticas em desenvolvimento

Como averiguado ao longo deste trabalho, a inflamação materna durante a gravidez tem um impacto importante no neurodesenvolvimento da descendência. Portanto, compreender o papel da AIM na grávida pode permitir a descoberta de novas estratégias terapêuticas para a PEA (80).

Também foi abordada a importância das citocinas, nomeadamente da IL-6 e da IL-17A na inflamação materna. Em estudos animais, com roedores grávidas, previamente injetadas com poli (I:C), a administração de anticorpos anti-IL-6, anti-IL-17A, anti-IFN- γ e anti-IL-1 β permitiu reverter os efeitos da AIM e prevenir défices sociais e comportamentos repetitivos provocados pela AIM (72,80). Apesar destes resultados promissores em roedores, ainda não foram comprovados resultados em humanos (72,80).

Uma recente revisão (80) reuniu vários estudos que testaram o uso de diferentes anti-inflamatórios em crianças com PEA, sendo os resultados de alguns fármacos, os apresentados na tabela 3 (80).

Tabela 3- Resumo de alguns estudos realizados sobre o papel de anti-inflamatórios no tratamento da PEA. IL, Interleucina; TNF, Fator de Necrose Tumoral. Adaptado de (80)

Medicamento	Tipo de Estudo	População	Resultados obtidos
Amantadina	Estudo duplo-cego controlado por placebo	39 doentes, idade entre os 5- 19 anos	Melhora significativa na hiperatividade e fala inadequada, relativamente ao grupo de placebo.
Celecoxib	Estudo duplo-cego controlado por placebo	40 doentes, idade entre os 4-12 anos	Pontuações significativamente melhores em termos de irritabilidade, isolamento social/letargia e comportamento estereotipado.
Corticoterapia	Estudo de caso	1 doente de 6 anos com PEA e doença autoimune	Fala espontânea significativamente melhorada, capacidade de resposta a comunicações verbais, bom relacionamento social e vocabulário expressivo. Diminuição de expressões estereotipadas.
Lenalidomida	Ensaio clínico	7 doentes, idade entre 6-12 anos	Alguma melhoria nos sintomas comportamentais apresentados.
Luteolina + quercetina	Ensaio clínico	40 doentes, idade entre os 4-10 anos	Observou-se, em 10 doentes, uma melhoria na pontuação na Escala de Comportamento Adaptativo <i>Vineland</i> , associada a uma diminuição dos níveis de IL-6, TNF.

Embora existam várias terapêuticas anti-inflamatórias promissoras como arma terapêutica na PEA, são ainda necessários ensaios clínicos randomizados em larga escala para fornecer evidências mais robustas sobre o seu uso terapêutico (80).

Por outro lado, tem ainda sido testado, em modelos animais, o uso de probióticos orais, vitamina D, zinco e suplementos de ácidos gordos ricos em ómega-3, que visam terapêuticas no âmbito dos mecanismos imunológicos, epigenéticos e da microbiota intestinal (51). Estes tratamentos demonstraram alguns resultados positivos na redução da resposta inflamatória materna e na melhoria do comportamento da descendência (51).

Para além das terapêuticas mencionadas na tabela 3, outras intervenções imunomoduladoras pós-natais foram testadas em indivíduos com perturbações do neurodesenvolvimento, nomeadamente antibióticos, imunoglobulina intravenosa e transplante de microbiota fecal (51). Estas terapêuticas evidenciaram resultados mistos, pelo que mais estudos serão necessários para provar a sua utilidade (51).

Nesta linha de pensamento, mostra-se primordial a instituição de medidas preventivas junto da população, especialmente em gestações de risco, com o objetivo de otimizar a

saúde materno-infantil (51). Deve ter-se também em conta, em humanos, intervenções não farmacológicas, como o enriquecimento ambiental para mães e filhos expostos à AIM, uma vez que revelaram uma melhoria da disfunção comportamental e um desenvolvimento adequado do cérebro em modelos animais (51). Exemplos dessas possíveis intervenções incluem a exposição a estímulos sensoriais variados e o contacto com outros indivíduos em ambientes sociais enriquecidos (51).

5. Conclusão

Nos últimos anos tem-se observado um aumento no número de indivíduos diagnosticados com PEA. Isso deve-se, em parte, a alterações nos critérios de diagnóstico, diagnóstico precoce e a uma maior atenção para esta doença na prática clínica. Além disso, em função da idade cada vez mais avançada em que as mulheres ficam grávidas, há uma incidência crescente de doenças crônicas durante a gravidez, incluindo das doenças autoimunes.

Vários estudos populacionais apontam para uma relação entre um estado inflamatório crônico durante a gravidez e alterações no neurodesenvolvimento da descendência. No entanto, permanece uma grande necessidade de estudo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para a PEA, que permitam reverter completamente as suas manifestações clínicas.

É fulcral a instituição de medidas preventivas, nomeadamente um planeamento e acompanhamento pré-concepcional, em mulheres portadoras de doença autoimune e que desejam engravidar, com o intuito de estabilizar a doença antes da concepção e ajustar a terapêutica farmacológica, evitando fármacos tóxicos e teratogénicos. Recomenda-se também, uma vigilância constante por parte de uma equipa de profissionais de saúde que permita não só a realização de exames de rotina, como uma monitorização próxima e regular do estado de saúde da grávida e a identificação precoce de condições que possam afetar a saúde materna e fetal, evitando assim, possíveis complicações.

Durante a gravidez, é importante adotar algumas medidas higieno-dietéticas que permitam reduzir a inflamação durante o período gestacional, bem como promover a saúde materna e fetal. Algumas dessas medidas incluem uma dieta variada e rica em frutas e vegetais, a preferência por carnes brancas e alimentos ricos em ácidos gordos ómega-3 (como nozes e salmão), a restrição de alimentos processados e ricos em açúcar, uma ingestão adequada de água, a prática regular de exercício físico e hábitos de sono adequados, como dormir pelo menos 7 a 8 horas por dia.

No que concerne à saúde infantil, recomenda-se uma avaliação precoce e constante do desenvolvimento psicomotor da criança através da aplicação de ferramentas para o rastreio da PEA. Na presença de algum sinal de alarme, deve-se garantir uma abordagem individualizada, constituída por uma equipa multidisciplinar, na qual intervêm vários profissionais como por exemplo um pediatra, um psicólogo e um terapeuta da fala, em estreita relação com as equipas locais de intervenção escolar e de transição para a vida adulta.

Na prática clínica, é importante diagnosticar possíveis comorbidades, como a Perturbação de Ansiedade e Depressão, que podem coexistir com a PEA e interferir na qualidade de vida do doente. Devem ser aplicadas medidas farmacológicas, conforme necessário, para otimizar a qualidade de vida do indivíduo.

Por fim, apela-se à consciencialização da população sobre a PEA, de forma a garantir que estes indivíduos recebam o apoio, a integração social e a compreensão que necessitam. A educação sobre a PEA pode contribuir para a redução do estigma e da discriminação, promovendo uma maior inclusão social e uma maior aceitação das diferenças individuais entre neurotípicos.

A criação de redes de apoio junto da comunidade é fundamental para o desenvolvimento de bem-estar e melhor qualidade de vida destes indivíduos. Estas redes podem passar pela prestação de apoios financeiros, psicoterapia, aconselhamento, educação especializada, oportunidades de emprego e atividades recreativas. É importante relembrar que cada indivíduo é único e detentor de necessidades diferentes, por isso a rede de apoio deve ser flexível e adaptável a cada um. Em suma, devem ser promovidas medidas que evitem a discriminação e que promovam a inclusão e a igualdade de oportunidades para pessoas com PEA.

6. Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.
2. Zeidan J, Fombonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res* [Internet]. 1 de Maio de 2022 [citado 2 de Janeiro de 2023];15(5):778–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238171/>
3. Autism [Internet]. [citado 2 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
4. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, Lamprecht G, Gembruch U. Pregnancy and Autoimmune Disease: Diseases of the Nervous System, Connective Tissue, and the Bowel. *Dtsch Arztebl Int*. 4 de Março de 2022;119(9):145–56.
5. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry* 2021 11:1 [Internet]. 21 de Janeiro de 2021 [citado 2 de Janeiro de 2023];11(1):1–12. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01198-w>
6. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 16 de Janeiro de 2020;6(1):5.
7. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2020 [citado 2 de Janeiro de 2023];9(Suppl 1):S55–65. Disponível em: <https://tp.amegroups.com/article/view/30253/html>
8. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 16 de Janeiro de 2020;6(1):5.
9. Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência [Internet]. [citado 16 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.inr.pt/convencao-sobre-os-direitos-das-pessoas-com-deficiencia>
10. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Research*. Junho de 2012;5(3):160–79.

11. Roman-Urrestarazu A, Yang JC, van Kessel R, Warriar V, Dumas G, Jongsma H, et al. Autism incidence and spatial analysis in more than 7 million pupils in English schools: a retrospective, longitudinal, school registry study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 1 de Dezembro de 2022 [citado 16 de Janeiro de 2023];6(12):857–68. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2352464222002474/fulltext>
12. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian A v., Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries* [Internet]. 2021 [citado 16 de Janeiro de 2023];70(11):1–16. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/ss/ss7011a1.htm?s_cid=ss7011a1_w
13. Abubakar A, Ssewanyana D, de Vries PJ, Newton CR. Autism spectrum disorders in sub-Saharan Africa. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 1 de Setembro de 2016 [citado 16 de Janeiro de 2023];3(9):800–2. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2215036616301389/fulltext>
14. Prevalência do Autismo [Internet]. [citado 2 de Janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.fpda.pt/prevalencia-do-autismo>
15. Oliveira Guiomar. *Epidemiologia do Autismo em Portugal*. 2005;
16. Rasga C, Santos Xavier J, Café C, Oliveira A, Duque F, Nunes A, et al. Prevalência da perturbação do espectro do autismo na região Centro de Portugal: um estudo no âmbito do projeto ASDEU . [citado 2 de Janeiro de 2023]; Disponível em: https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7240/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N27_2020_artigo9.pdf
17. Skefos J, Cummings C, Enzer K, Holiday J, Weed K, Levy E, et al. Regional Alterations in Purkinje Cell Density in Patients with Autism. *PLoS One*. 24 de Fevereiro de 2014;9(2):e81255.
18. Stoodley CJ, D’Mello AM, Ellegood J, Jakkamsetti V, Liu P, Nebel MB, et al. Altered cerebellar connectivity in autism and cerebellar-mediated rescue of autism-related behaviors in mice. *Nat Neurosci*. 30 de Dezembro de 2017;20(12):1744–51.
19. Johnson CP, Myers SM, Lipkin PH, Cartwright JD, Desch LW, Duby JC, et al. Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* [Internet]. 1 de Novembro de 2007 [citado 16 de Janeiro de 2023];120(5):1183–215. Disponível em:

/pediatrics/article/120/5/1183/71081/Identification-and-Evaluation-of-Children-With

20. Shen MD, Kim SH, McKinstry RC, Gu H, Hazlett HC, Nordahl CW, et al. Increased Extra-axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism. *Biol Psychiatry*. Agosto de 2017;82(3):186–93.
21. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, Samocha KE, Cicek AE, et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*. Setembro de 2015;87(6):1215–33.
22. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, de Rubeis S, An JY, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. Fevereiro de 2020;180(3):568-584.e23.
23. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJJ, Nurnberger Jr JI, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet*. 6 de Junho de 2017;18(6):362–76.
24. de Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Ercument Cicek A, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 29 de Novembro de 2014;515(7526):209–15.
25. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. *J Autism Dev Disord*. 17 de Dezembro de 2021;51(12):4321–32.
26. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. Novembro de 2011 [citado 17 de Janeiro de 2023];68(11):1095–102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727249/>
27. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2018 76:7 [Internet]. 20 de Dezembro de 2018 [citado 2 de Janeiro de 2023];76(7):1275–97. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2988-4>
28. Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 20 de Julho de 2015 [citado 17 de Janeiro de 2023];16(8):469–86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189694/>

29. Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Zerbo O, Schendel D, Pinto-Martin J, et al. Infection and Fever in Pregnancy and Autism Spectrum Disorders: Findings from the Study to Explore Early Development. *Autism Res* [Internet]. 1 de Outubro de 2019 [citado 17 de Janeiro de 2023];12(10):1551–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317667/>
30. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders*. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth28021406144007> [Internet]. 16 de Março de 2007 [citado 17 de Janeiro de 2023];28:235–58. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>
31. Singhi P, Malhi P. Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: What the Pediatricians Should Know. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 2 de Janeiro de 2023]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36255651/>
32. Hus Y, Segal O. Challenges Surrounding the Diagnosis of Autism in Children</p>.<div data-bbox="192 444 889 527" data-label="Text">

Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 3 de Dezembro de 2021 [citado 2 de Janeiro de 2023];17:3509–29. Disponível em: <https://www.dovepress.com/challenges-surrounding-the-diagnosis-of-autism-in-children-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>

<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13397>

36. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S. Premature mortality in autism spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2 de Março de 2016;208(3):232–8.
37. Hwang YI (Jane), Srasuebkul P, Foley K, Arnold S, Trollor JN. Mortality and cause of death of Australians on the autism spectrum. *Autism Research*. 25 de Maio de 2019;12(5):806–15.
38. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, Rich S, Sidney S, et al. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism*. 24 de Outubro de 2015;19(7):814–23.
39. Post M. Definitions of Quality of Life: What Has Happened and How to Move On. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. Julho de 2014;20(3):167–80.
40. Alaghand-rad J, Hajikarim-Hamedani A, Motamed M. Camouflage and masking behavior in adult autism. *Front Psychiatry*. 16 de Março de 2023;14.
41. Pallathra AA, Cordero L, Wong K, Brodtkin ES. Psychosocial Interventions Targeting Social Functioning in Adults on the Autism Spectrum: a Literature Review. *Curr Psychiatry Rep*. 31 de Janeiro de 2019;21(1):5.
42. Jameson JL, Loscalzo J, Longo D, Kasper D, Hauser S, Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.
43. Jølving LR, Nielsen J, Kesmodel US, Nielsen RG, Beck-Nielsen SS, Nørgård BM. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy - a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Novembro de 2016;95(11):1295–304.
44. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, Lamprecht G, Gembruch U. Pregnancy and autoimmune disease: diseases of the nervous system, connective tissue, and the bowel. *Dtsch Arztebl Int*. 4 de Março de 2022;
45. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 1 de Novembro de 2009;33(3–4):197–207.
46. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 13 de Maio de 2020;

47. Somers EC. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 de Abril de 2020;64:3–10.
48. Varytė G, Arlauskienė A, Ramašauskaitė D. Pregnancy and multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Outubro de 2021;33(5):378–83.
49. Simionescu AA, Danciu BM, Stanescu AMA. State-of-the-Art Review of Pregnancy-Related Psoriasis. *Medicina (B Aires)*. 5 de Agosto de 2021;57(8):804.
50. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun*. 1 de Maio de 2010;34(3):J287–99.
51. Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*. 2 de Setembro de 2021;17(9):564–79.
52. Chiu HJ, Sun CK, Tsai SJ, Bai YM, Hung KC, Hsu JW, et al. A nationwide study of the risks of major mental disorders among the offspring of parents with rheumatoid arthritis. *Sci Rep [Internet]*. 1 de Dezembro de 2022 [citado 13 de Janeiro de 2023];12(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35322089/>
53. Keil A, Daniels JL, Forssen U, Hultman C, Cnattingius S, Söderberg KC, et al. Parental Autoimmune Diseases Associated With Autism Spectrum Disorders in Offspring. *Epidemiology [Internet]*. Novembro de 2010 [citado 13 de Janeiro de 2023];21(6):805. Disponível em: </pmc/articles/PMC3115699/>
54. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Page K, Buchanan TA, Feldman RK. Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in Offspring. *JAMA [Internet]*. 3 de Julho de 2018 [citado 13 de Janeiro de 2023];320(1):89–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936530/>
55. Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougale CJ. Increased Prevalence of Familial Autoimmunity in Proband With Pervasive Developmental Disorders. *Pediatrics*. 1 de Novembro de 2003;112(5):e420–e420.
56. Brown AS, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, Bao Y, Sourander A. Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Março de 2015;57:86–92.
57. Andersen S, Laurberg P, Wu C, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG*. Outubro de 2014;121(11):1365–74.

58. He H, Yu Y, Liew Z, Gissler M, László KD, Valdimarsdóttir UA, et al. Association of Maternal Autoimmune Diseases With Risk of Mental Disorders in Offspring in Denmark. *JAMA Netw Open*. 15 de Abril de 2022;5(4):e227503.
59. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 21 de Novembro de 2017 [citado 17 de Janeiro de 2023];13(12):743–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021568/>
60. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr* [Internet]. Janeiro de 2013 [citado 17 de Janeiro de 2023];109 Suppl 1(SUPPL. S1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343744/>
61. Solek CM, Farooqi N, Verly M, Lim TK, Ruthazer ES. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Dev Dyn* [Internet]. 1 de Abril de 2018 [citado 16 de Janeiro de 2023];247(4):588–619. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226543/>
62. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 14 de Novembro de 2014;10(11):643–60.
63. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science* [Internet]. 19 de Agosto de 2016 [citado 18 de Janeiro de 2023];353(6301):772–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540164/>
64. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal os that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* [Internet]. Setembro de 2012 [citado 18 de Janeiro de 2023];249(1):158. Disponível em: </pmc/articles/PMC3662247/>
65. Farrugia M, Baron B. The Role of Toll-Like Receptors in Autoimmune Diseases through Failure of the Self-Recognition Mechanism. *Int J Inflam*. 2017;2017.
66. Qu X, Yu X, Liu J, Wang J, Liu J. Pro-Inflammatory Cytokines are Elevated in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus in Association with the Activation of TLR4. *Clin Lab* [Internet]. 2016 [citado 18 de Janeiro de 2023];62(4):535–44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215071/>

67. Xu N, Li X, Zhong Y. Inflammatory Cytokines: Potential Biomarkers of Immunologic Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1–10.
68. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *The Journal of Neuroscience.* 3 de Outubro de 2007;27(40):10695–702.
69. Latent Inhibition - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 17 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/latent-inhibition>
70. Byrom NC, Msetfi RM, Murphy RA. Human latent inhibition: Problems with the stimulus exposure effect. *Psychon Bull Rev.* 19 de Dezembro de 2018;25(6):2102–18.
71. Pre-pulse Inhibition and Acoustic Startle Reflex | Behavioral and Functional Neuroscience Laboratory | Stanford Medicine [Internet]. [citado 17 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://med.stanford.edu/sbfnl/services/bm/ep/pre-pulse.html>
72. Fujitani M, Miyajima H, Otani Y, Liu X. Maternal and Adult Interleukin-17A Exposure and Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry.* 8 de Fevereiro de 2022;13.
73. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 2 de Agosto de 2018;9.
74. Chung SH, Ye XQ, Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease. *Int Immunol.* 25 de Novembro de 2021;33(12):723–9.
75. Wong H, Hoeffler C. Maternal IL-17A in autism. *Exp Neurol.* Janeiro de 2018;299:228–40.
76. Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine.* Setembro de 2008;43(3):402–7.
77. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol.* 22 de Dezembro de 2015;183(1):30–6.

78. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim S V., et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* (1979). 26 de Fevereiro de 2016;351(6276):933–9.
79. AL-Ayadhi LY, Mostafa GA. Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J Neuroinflammation*. 2 de Dezembro de 2012;9(1):595.
80. Zawadzka A, Cieślik M, Adamczyk A. The Role of Maternal Immune Activation in the Pathogenesis of Autism: A Review of the Evidence, Proposed Mechanisms and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*. 26 de Outubro de 2021;22(21):11516.