

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Perturbação do Espectro do Autismo e Doenças Autoimunes Maternas

Ana Filipa Gouveia Carvalho

M

2024



Perturbação do Espectro do Autismo e Doenças Autoimunes Maternas

Revisão da evidência científica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de revisão bibliográfica

Ano Letivo 2023/2024

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Estudante:

Ana Filipa Gouveia Carvalho

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº do aluno: 201807719

Correio eletrónico: up201807719@up.pt

Orientadora:

Dra. Ana Catarina de Magalhães Claro Prior Pereira Coutinho

Assistente Graduada de Pediatria

Serviço de Pediatria - Unidade de Neurodesenvolvimento

Centro Materno Infantil - Unidade Local de Saúde de Santo António

Docente de Mobilidade Externa - ICBAS-UP

Coorientadora:

Professora Doutora Teresa Maria Pereira Padrão Temudo

Assistente Graduada Sénior de Pediatria

Serviço de Neuropediatria

Centro Materno Infantil - Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Catedrática Convidada - ICBAS-UP

Estudante: Ana Filipa Gouveia Carvalho

Ana Filipa Gouveia Carvalho

Orientadora: Dra. Ana Catarina de Magalhães Claro Prior Pereira Coutinho

Catarina Prior

Coorientadora: Professora Doutora Teresa Maria Pereira Padrão Temudo

Teresa Temudo

Maio, 2024

Agradeço à Dra. Catarina Prior, pela ajuda, disponibilidade e orientação ao longo do período de elaboração deste trabalho.

Uma palavra de agradecimento à Professora Doutora Teresa Temudo pela disponibilidade demonstrada.

Agradeço aos amigos que estiveram a meu lado ao longo destes anos por terem tornado este percurso mais feliz!

Um especial agradecimento aos meus pais e avós pelo apoio incondicional que sempre demonstraram ao longo de todo o meu percurso académico. Todas as conquistas são também deles!

Resumo

Introdução: A perturbação do espectro do autismo constitui um distúrbio do neurodesenvolvimento, cuja prevalência tem vindo a aumentar progressivamente nas últimas décadas. Considerando a importância da saúde materna durante a gestação, o crescente número de diagnósticos de perturbação do espectro do autismo, juntamente com a incompreensão etiológica ainda existente sobre esta condição, torna-se fundamental aprofundar o conhecimento relativamente aos fatores de risco e mecanismos patofisiológicos que lhe estão subjacentes.

Objetivo: Revisão da mais recente evidência científica no que concerne à relação existente entre a presença de doenças autoimunes maternas e a ocorrência de perturbação do espectro do autismo na descendência.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa de literatura com recurso ao motor de pesquisa avançada da plataforma *PubMed*, utilizando a seguinte combinação de termos de pesquisa: “*Autism spectrum disorder*” OR “*Autism*” AND “*Maternal autoimmune diseases*” OR “*Maternal risk factors*”. Foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 a 2023). Pela relevância demonstrada para o tema, foram incluídos alguns artigos selecionados de entre as citações da literatura analisada. Por fim foi ainda efetuada uma nova pesquisa com base na seguinte combinação: “*Autism spectrum disorder*” AND “*Maternal thyroid disorders*”.

Resultados: A literatura analisada permite afirmar que parece haver, de facto, uma relação entre a exposição a doenças autoimunes maternas e a perturbação do espectro do autismo na descendência. De entre os artigos incluídos a maioria apoia a existência da referida associação demonstrando que a exposição a doenças autoimunes maternas resulta num incremento do risco da perturbação, embora as doenças autoimunes analisadas não sejam sobreponíveis.

Conclusões: Apesar de muitos estudos terem sido realizados na tentativa de analisar a relação entre as doenças autoimunes maternas e a perturbação do espectro do autismo, muito continua ainda por esclarecer, não só no que toca à robustez dos resultados obtidos, como também relativamente aos mecanismos biológicos subjacentes a esta relação. Revela-se, portanto, necessário ampliar a investigação nesta área, com o objetivo de confirmar com maior rigor o impacto das doenças autoimunes maternas no neurodesenvolvimento da descendência.

Palavras-Chave: Perturbação do espectro do autismo, Autismo, Fatores de risco maternos, Doenças autoimunes maternas

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental condition whose prevalence has been steadily increasing throughout the recent decades. Considering the importance of maternal health during pregnancy, the growing number of autism spectrum disorder diagnoses and the lack of understanding of the etiology of this condition, it is essential to deepen our knowledge of the risk factors and the pathophysiological mechanisms that underlie this disorder.

Purpose: Reviewing the most recent scientific evidence regarding the relation between the presence of maternal autoimmune diseases and the occurrence of autism spectrum disorder in the offspring.

Methods: A literature search was carried out using the advanced search engine of the PubMed platform, using the following combination of search terms: *“Autism spectrum disorder”* OR *“Autism”* AND *“Maternal autoimmune diseases”* OR *“Maternal risk factors”*. Articles published in the last 10 years (2013 to 2023) were considered. Due to their relevance to the topic, selected articles within the citations from the literature analyzed were included. Finally, a new search was carried out using the following combination: *“Autism spectrum disorder”* AND *“Maternal thyroid disorders”*.

Results: The literature analyzed provides some evidence that there is, indeed, a correlation between the exposure to maternal autoimmune diseases and autism spectrum disorder in the offspring. Most of the articles included support the existence of this association, showing that the exposure to maternal autoimmune diseases results in an increased risk of the disorder, although the autoimmune diseases analyzed differ.

Conclusions: Although many studies have been carried out with an attempt to analyze the relation between autism spectrum disorder and maternal autoimmune diseases, much remains to be clarified, not only in terms of the robustness of the results obtained, but also in terms of the biological mechanisms underlying this connection. It is therefore necessary to expand research in this area, with the aim of confirming with greater accuracy the impact of maternal autoimmune diseases on the neurodevelopment of the offspring.

Keywords: *Autism spectrum disorder, Autism, Maternal risk factors, Maternal autoimmune diseases*

Lista de Abreviaturas

Anti – TPO	Anticorpo anti-peroxidase
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AR	Artrite reumatóide
DAM	Doenças autoimunes maternas
DII	Doença inflamatória intestinal
DSM - IV	Manual de diagnóstico e estatística de perturbações mentais - 4ª edição
DSM - 5 - TR	Manual de diagnóstico e estatística de perturbações mentais - 5ª edição - Texto Revisto
HLA	Antigénio leucocitário humano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ISC	Inflamação sistémica crónica
LES	Lúpus eritematoso sistémico
ND	Neurodesenvolvimento
PEA	Perturbação do espectro do autismo
PEA - RAM	Perturbação do espectro do autismo relacionada com autoanticorpos maternos
PND	Perturbações do neurodesenvolvimento
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolipídico
SNC	Sistema nervoso central
T4	Tiroxina
TSH	Hormona tireoestimulante

Índice

Introdução	1
Perturbação do Espectro do Autismo	1
Inflamação Sistémica Crónica na Gravidez.....	2
Metodologia	4
Resultados	5
Associação entre estados inflamatórios durante a gravidez e PND na descendência	5
Relação entre DAM e perturbações mentais na descendência	6
Influência da história familiar de doenças autoimunes na PEA	6
a) Diabetes Mellitus Tipo 1	7
b) Psoríase	8
c) Artrite Reumatóide	8
d) Hipotireoidismo	8
Doenças autoimunes maternas e PEA na descendência.....	8
e) Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido	9
f) Lúpus Eritematoso Sistémico.....	9
g) Artrite Reumatóide	9
h) Síndrome de Sjögren.....	10
i) Patologia Tiroideia	10
j) Diabetes Mellitus	12
Discussão	13
Possíveis Mecanismos Biológicos Envolvidos.....	15
Estudos Futuros	17
Conclusão	18
Anexos	19
Bibliografia.....	23

Lista de Tabelas

Tabela I - Critérios de diagnóstico de PEA (DSM-5-TR)

Tabela II - Súmula da evidência científica analisada

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos

Introdução

As perturbações do neurodesenvolvimento (PND) constituem um grupo heterogéneo de patologias que, de um modo genérico, se caracterizam pela existência de um atraso ou desvio relativamente ao desenvolvimento expectável¹. Dentro destas, a perturbação do espectro do autismo (PEA), a PND mais comum na infância², define-se pela ocorrência em associação de défices persistentes na comunicação e interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades¹.

Perturbação do Espectro do Autismo

De acordo com a *American Psychiatric Association* (APA), a PEA inclui as terminologias previamente utilizadas de autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, perturbações pervasivas do desenvolvimento sem outra especificação, perturbação desintegrativa da infância e síndrome de Asperger¹.

Na atualidade os critérios de diagnóstico de PEA universalmente mais aceites são os do Manual de diagnóstico e estatística das doenças mentais – 5ª edição – texto revisto (DSM-5-TR) (**Tabela I**)¹. O diagnóstico de PEA pressupõe a identificação de dois critérios essenciais - défices persistentes na comunicação e interação social, bem como a existência de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades¹. As manifestações desta perturbação surgem habitualmente na primeira infância^{1,3,9}, sobretudo durante o segundo ano de vida¹, e geralmente são persistentes³. Contudo, nos casos mais graves as manifestações podem fazer-se notar antes dos 12 meses, enquanto, em casos mais subtis podem ocorrer mais tardiamente, após os 24 meses¹.

As referidas manifestações podem combinar-se de diversas formas, culminando numa expressão mais ou menos acentuada, dependendo o funcionamento do sujeito não apenas da gravidade da PEA, mas também da eventual presença de comorbilidades. Na verdade, a sua ocorrência verifica-se em cerca de 85% dos casos, sendo que em muitas circunstâncias são identificadas mais do que uma comorbilidade¹⁰. As comorbilidades podem ser do foro neurodesenvolvimental, mental ou orgânico¹⁰. A nível neurodesenvolvimental a PEA encontra-se frequentemente associada a perturbações da comunicação (linguagem e/ou fala), a perturbação do desenvolvimento intelectual e a perturbação de défice de atenção e hiperatividade¹. É igualmente frequente a ocorrência de distúrbios do sono, e a nível mental, de perturbações de ansiedade e depressão¹⁰. Patologias orgânicas do foro gastrointestinal e obesidade são também mais prevalentes na população com PEA do que na população geral¹⁰. Deste modo, a PEA

contempla uma enorme diversidade de condições clínicas, o que justifica a inclusão do termo ‘espectro’ na sua terminologia, bem como a elevada complexidade inerente ao diagnóstico desta perturbação.

O número de diagnósticos de PEA, a nível mundial, tem vindo a aumentar significativamente nas últimas décadas^{4,6,7,11}. Contudo, não se encontra esclarecido se esta variação resulta de um real incremento da prevalência desta perturbação, ou somente de uma maior eficiência diagnóstica⁷. Para esta têm contribuído a atualização dos critérios de diagnóstico, progressivamente mais abrangentes, a instituição de rastreios de base populacional e o investimento em formação nesta área, com consequente sensibilização da comunidade médica para a PEA^{7,9}. A prevalência da PEA varia consideravelmente consoante os estudos, sendo a mais aceite a de uma em cada 100 crianças^{5,12}. Esta perturbação será entre duas a cinco vezes mais frequente no sexo masculino, sendo, contudo, consensual que no feminino os casos estarão sub-diagnosticados¹³.

Embora as etiologias e respetivos mecanismos patofisiológicos envolvidos na génese da PEA se encontrem longe de estar cabalmente esclarecidos, parece inequívoco que serão multifatoriais, decorrendo de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais^{4-9,12,14} e neurobiológicos^{5,7} que atuam sinergicamente culminando num determinado fenótipo⁴.

É sabido que a condição de saúde materna durante o período de gestação desempenha um papel preponderante e de extrema relevância na definição de saúde da prole. Estudos recentes realizados neste âmbito têm indicado que a existência de fatores ou condições, tais como doenças autoimunes, infeções, diabetes materna, asma, pré-eclâmpsia, depressão, stress, obesidade, tabagismo e alterações do microbioma intestinal, se associam a uma condição designada de inflamação sistémica crónica (ISC)^{3,5,16}. Na verdade, a ativação imunológica materna, desencadeada por inflamação sistémica, crónica ou aguda, tem sido indicada como fator interveniente na patogénese de diversas PND^{3,5,16}.

Inflamação Sistémica Crónica na Gravidez

É hoje reconhecido que a inflamação sistémica crónica está subjacente a quase todos os estadios de patologias de índole muito diversa, nomeadamente cardiovascular, neurodegenerativa, autoimune, psiquiátrica, renal e neoplásica¹⁶. Ao contrário da aguda, que se associa a um pico de inflamação e subsequente resolução mais ou menos morosa, a ISC caracteriza-se por inflamação sem etiologia infecciosa e não resolutive¹⁶.

As doenças autoimunes, que constituem um grupo heterogéneo de patologias que afetam órgãos-alvo específicos ou múltiplos sistemas de órgãos, são patologias crónicas desencadeadas

pela perda de tolerância imunológica a autoantígenos⁶. Apresentam uma prevalência superior a 5% a nível mundial, sendo mais comumente diagnosticadas no sexo feminino, sobretudo durante o ciclo reprodutivo¹⁷.

Como referido, a ISC constitui, em maior ou menor medida, uma condição inerente às doenças autoimunes maternas (DAM)¹⁶. Nestes casos, por comparação com progenitoras sem qualquer alteração do sistema imunitário, verifica-se uma maior produção de mediadores imunológicos, como anticorpos e citocinas^{3,6}. Por possuírem capacidade de transpor a barreira placentária e posteriormente a hematoencefálica ainda imatura, estas moléculas atingem o tecido cerebral fetal, potencialmente danificando-o ou prejudicando o seu normal desenvolvimento³. Há evidência crescente de que ao atuarem precocemente no normal desenvolvimento cerebral, estes mediadores constituem um importante fator na génese e desenvolvimento da PEA³.

Durante o período de embriogénese e desenvolvimento fetal, uma complexa rede de circuitos neuronais, resultantes de uma interação dinâmica entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, é estabelecida com base na proliferação glial e neuronal, migração, apoptose, estabelecimento de sinapses e mielinização¹⁶. Deste modo, a gestação constitui um período de particular vulnerabilidade na qual a ocorrência de perturbações do ambiente intrauterino durante as fases primordiais do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode afetá-lo, culminando em perturbações do neurodesenvolvimento e/ou psiquiátricas¹⁶.

É hoje reconhecido que a ativação imunológica materna aguda durante a gravidez desempenha um papel fundamental na patogénese de perturbações neurodesenvolvimentais e psiquiátricas¹⁶. Alguns estudos sugerem igualmente que condições maternas associadas a ISC possam igualmente despoletar uma resposta imunitária anómala durante o período gestacional, com impacto na neuroprogramação fetal, culminado num incremento do risco de perturbações do neurodesenvolvimento (ND) na descendência¹⁶.

Considerando a importância da saúde materna durante a gestação, e face ao crescente número de diagnósticos de PEA, juntamente com a incompreensão etiológica ainda existente sobre esta condição, torna-se fundamental aprofundar o conhecimento relativamente aos fatores de risco e mecanismos patofisiológicos que lhe estão subjacentes. Deste modo, revela-se necessária a aquisição de novos dados, e consequentemente a realização de novos estudos com o objetivo de estabelecer e confirmar associações entre as DAM e a PEA na descendência, permitindo assim, idealmente, atuar na prevenção ou pelo menos na mitigação desta perturbação^{3,8,16}. Assim sendo, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica relativamente ao que já é conhecido sobre a relação entre a presença de doenças autoimunes maternas e a ocorrência de perturbação do espectro do autismo na descendência.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa de literatura com recurso ao motor de pesquisa avançada da plataforma *PubMed*, utilizando a seguinte combinação de termos de pesquisa: “*Autism spectrum disorder*” OR “*Autism*” AND “*Maternal autoimmune diseases*” OR “*Maternal risk factors*”.

Foram considerados como critérios de inclusão os seguintes: artigos originais, redação em língua inglesa, publicação nos últimos 10 anos (2013 a 2023), DAM consideradas como fator de exposição e diagnóstico clínico de PEA na descendência.

Procedeu-se à leitura dos títulos e/ou resumos dos artigos identificados com o objetivo de identificar aqueles que realmente se relacionavam com o objetivo desta revisão. Nesta fase foram considerados como critérios de exclusão estudos realizados em animais, não redigidos em língua inglesa, que não se enquadravam ou que continham tópicos pouco relevantes para o tema da presente revisão, bem como todas as referências para as quais não tenha sido possível obter o artigo completo. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados artigos para leitura integral do texto. No seguimento da leitura integral destes artigos, alguns foram excluídos por conterem tópicos pouco relevantes para o tema da revisão ou fora do âmbito da mesma, pelo diagnóstico de comorbilidades na descendência, por não se considerarem as DAM como fator de exposição e simultaneamente pela coexistência de PEA com outras PND na prole. Na sequência da análise da literatura selecionada foram identificados outros artigos com relevância para o tema deste estudo, que foram igualmente incluídos (**Figura 1**).

Dada a elevada prevalência de patologia tiroideia durante o período gestacional¹⁸ e ainda o facto de a de etiologia autoimune afetar entre 5 e 20% da população feminina durante o seu ciclo reprodutivo¹⁹ foi efetuada nova pesquisa de forma a completar a informação obtida por meio da literatura supracitada. A nova pesquisa foi realizada com base nas seguintes combinações: “*Autism spectrum disorder*” AND “*Maternal autoimmune thyroid diseases*” e “*Autism spectrum disorder*” AND “*Maternal thyroid diseases*” e “*Autism spectrum disorder*” AND “*Maternal thyroid disorders*”. Apenas a última combinação resultou na adição de uma referência, que foi incluída na revisão.

Resultados

A pesquisa efetuada selecionou um total de 729 artigos. A aplicação dos critérios citados na metodologia culminou na identificação de 17 para leitura integral do texto. Após a esta leitura e nova aplicação dos critérios foram selecionados sete artigos. A nova pesquisa efetuada e a seleção de artigos entre as referências da bibliografia analisada levaram à inclusão de mais seis (Figura 1).

Dos artigos analisados, cinco reviram a evidência científica sobre a associação entre doenças autoimunes (familiares⁸, parentais¹² e maternas⁸) e PEA na descendência. Outros dois artigos estudaram a relação entre doenças autoimunes maternas e o desenvolvimento neuropsicológico¹⁵ e perturbações mentais¹⁷ da prole. Destes artigos, um analisou adicionalmente o perfil imunológico das progenitoras e da descendência¹⁵. Nos restantes seis artigos foi analisada a associação entre estados inflamatórios maternos e perturbações do neurodesenvolvimento¹⁶, diabetes mellitus (pré gestacional e gestacional), o risco de PEA⁸ e perturbações neuropsiquiátricas⁸ e patologia tiroideia (autoimune^{11,20} e não autoimune⁸) e PEA⁸ na descendência.

A informação recolhida dos artigos foi dividida em quatro temas principais e 10 subtemas de modo a possibilitar uma melhor compreensão dos resultados analisados.

Associação entre estados inflamatórios durante a gravidez e PND na descendência

Numa revisão sistemática foi analisada a evidência científica existente sobre a associação entre estados inflamatórios maternos e perturbações do neurodesenvolvimento na descendência - PEA, défice de atenção e hiperatividade e síndrome de Tourette. A análise da associação com PEA baseou-se em nove meta-análises, cinco estudos caso-controlo, dois estudos de coorte e um estudo transversal/seccional¹⁶. Concluiu-se que as condições maternas significativamente associadas com PEA na descendência incluíam doenças autoimunes⁸, diabetes mellitus^{4,7,16}, obesidade, pré-eclâmpsia, exposição a poluição, depressão, stress e infeções¹⁶. Embora as condições supracitadas representem um grupo heterogéneo, cujas etiologias e respetivos mecanismos patofisiológicos envolvidos são provavelmente multifatoriais, a existência de um estado inflamatório ou pró-inflamatório é transversal e inerente a estas condições, independentemente do estadió das mesmas¹⁶.

Relação entre DAM e perturbações mentais na descendência

Um estudo de coorte, de base populacional realizado na Dinamarca, recorreu a bases de dados nacionais de forma a reunir os nascimentos ocorridos entre 1978 e 2015. Este estudo pretendeu investigar a associação entre doenças autoimunes maternas diagnosticadas antes ou durante a gravidez e o risco de perturbações mentais, em geral, e de perturbações mentais específicas na descendência, até ao início da idade adulta. Dos 2 254 234 indivíduos incluídos no estudo, 50 863 (2,26%) eram descendentes de progenitoras com doenças autoimunes diagnosticadas antes ou durante a gravidez. Durante o período de seguimento, 5460 descendentes destas progenitoras (10,73%) e 303 092 descendentes de progenitoras sem doenças autoimunes (13,76%) foram diagnosticados com uma perturbação mental. Os descendentes expostos apresentaram um risco 16% superior de perturbações mentais quando comparados com filhos de mãe sem DAM – 9,38 versus 7,91 por 1 000 pessoas-ano¹⁷.

Foi ainda efetuada nova análise tendo por base a categorização da doença autoimune de acordo com o sistema de órgãos afetado (endocrinológico, gastrointestinal, tecido conjuntivo, hematológico, nervoso e cutâneo). Das doenças analisadas, a colangite biliar primária apresentou o risco global mais elevado de perturbações mentais na descendência (12 de 61 nascimentos). De entre as doenças autoimunes mais prevalentes, a diabetes tipo 1, a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, a esclerose múltipla e a psoríase foram as que demonstraram associações mais significativas¹⁷.

No que respeita a perturbações mentais específicas, foi observado um risco acrescido de perturbações mentais orgânicas, esquizofrenia, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbações do humor, e uma vasta gama de perturbações do neurodesenvolvimento, incluindo défice intelectual, autismo infantil e perturbação de défice de atenção e hiperatividade¹⁷.

De referir que os resultados permaneceram semelhantes aos obtidos nas análises primárias após ajuste para farmacoterapia antes ou durante a gravidez¹⁷.

Influência da história familiar de doenças autoimunes na PEA

Num estudo de coorte, recorrendo à *Taiwan's National Health Insurance*, identificaram-se todos os nascimentos decorridos entre 2001 e 2008. O foco do estudo centrava-se em analisar a associação entre doenças autoimunes parentais e o risco de PEA na descendência. Com base nesta identificação foram reunidos os dados referentes a 708 517 tríades familiares (progenitores e filho) cujo acompanhamento foi mantido até ao final de 2011. Dos progenitores, 0,19% dos pais

e 0,28% das mães foram diagnosticados com uma doença autoimune antes do nascimento da criança. De entre a descendência, 0,6% foi diagnosticada com PEA¹¹⁷.

As doenças autoimunes analisadas no presente estudo foram as seguintes: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren primária, miosite infamatória idiopática, diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, miastenia gravis, doença infamatória intestinal, vasculite, espondilite anquilosante, doença de Behçet e psoríase. Neste estudo, a PEA teve uma associação positiva com a doença inflamatória intestinal e a espondilite anquilosante paterna. Assim, curiosamente, neste estudo não foi demonstrada associação positiva entre a PEA e doenças autoimunes maternas, mas sim uma associação positiva apenas com algumas doenças autoimunes paternas¹⁷.

Na sua revisão sistemática e meta-análise, *Shunquan Wu* incluiu um total de 11 artigos - três estudos de coorte, seis estudos caso - controlo e dois estudos transversais. O referido autor reviu a atual evidência existente sobre a relação entre a história familiar de doenças autoimunes e o risco de autismo em crianças. Neste estudo o conceito de 'familiar' incluiu, além dos progenitores, outros membros da família, não tendo sido especificado o grau de parentesco. De acordo com a data de publicação dos estudos, foram utilizadas as terminologias 'autismo infantil' ou 'PEA'(Wu et al., 2015)..

Os resultados obtidos demonstraram que a história familiar das doenças autoimunes estudadas se encontrava associada a um risco acrescido de 28% de autismo na descendência, tendo sido identificada uma associação mais consistente entre a história familiar de doenças autoimunes e autismo infantil face a PEA, o que provavelmente estará na dependência da inclusão de casos mais ligeiros sob a terminologia de PEA, comparativamente à anterior definição de autismo infantil do DSM-IV(Wu et al., 2015)..

a) Diabetes Mellitus Tipo 1

Os resultados combinados, ou seja, da história familiar conjunta, demonstraram uma associação entre a existência de história familiar de diabetes tipo 1 e um risco acrescido de 49% de autismo na prole. Contudo, após análise por subgrupo, progenitores e outros membros familiares, verificou-se que esta associação se encontrava exclusivamente baseada no diagnóstico de diabetes tipo 1 nos progenitores, mas não de outros familiares⁸.

b) Psoríase

O mesmo se verificou no caso da psoríase, tendo sido igualmente identificado um incremento do risco de autismo na prole (59%) em caso de história familiar, sendo que tal como no caso da diabetes tipo 1 se verificou que este risco decorria exclusivamente do diagnóstico da patologia nos progenitores⁸.

c) Artrite Reumatóide

A meta-análise demonstrou uma associação entre a história familiar de artrite reumatóide (AR) e um risco acrescido de 51% de autismo na prole. Contudo, curiosamente, neste estudo a análise por subgrupo verificou que o risco relativo apenas era significativo no caso de as doenças autoimunes serem diagnosticados em outros membros familiares que não os progenitores⁸.

d) Hipotireoidismo

No que respeita à história familiar de hipotireoidismo, os resultados combinados evidenciaram uma relação estatisticamente significativa com o autismo na descendência (64%). Contudo, a análise por subgrupos induziu algumas alterações nestes resultados, sendo que esta nova análise mostrou que o risco relativo era apenas significativamente superior em casos de hipotireoidismo materno⁸.

Doenças autoimunes maternas e PEA na descendência

O estudo retrospectivo de *Noémie Abisror* compreendeu o período temporal entre 2003 e 2010. Foram incluídas 26 mulheres diagnosticadas com síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) e nove com lúpus eritematoso sistémico (LES), que posteriormente engravidaram, tendo sido feito o acompanhamento neuropsicológico e avaliado o perfil imunológico da sua prole. Todas as mulheres incluídas no estudo foram submetidas a uma avaliação imunológica que visava identificar a presença/ausência de vários anticorpos¹⁵.

Com base nesta identificação foram formados dois grupos de crianças (1 e 2), tendo o acompanhamento destas crianças sido mantido durante 24 meses. O grupo 1 (n = 36) constituía-se pelas crianças descendentes de progenitoras diagnosticadas com SAF primária e o grupo 2 (n = 12) era formado pelas crianças descendentes de progenitoras diagnosticadas com LES, cujos resultados serão descritos nas secções que se seguem¹⁵.

e) Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídico

Durante o referido seguimento foram identificados três casos de PEA no grupo 1. Não foram identificadas potenciais causas metabólicas e/ou genéticas para PEA nas referidas crianças. Os doentes foram classificados como tendo perturbação do espectro do autismo grave, utilizando o algoritmo *Autism Diagnostic Interview-Revised*. De referir ainda que as progenitoras destas crianças cumpriam critérios de SAF obstétrica, inclusive seropositividade para anticorpos anti-cardiolipina IgG, tendo sido tratadas durante todo o decorrer da gravidez. Embora negativos ao nascimento, durante o seguimento foram identificados anticorpos anti- β 2 GPI persistentes (IgG) em quatro crianças do grupo 1, sem que, no entanto, apresentassem histórico de eventos trombóticos ou outras características compatíveis com SAF. Nestas quatro crianças incluem-se as três diagnosticadas com PEA¹⁵.

f) Lúpus Eritematoso Sistémico

No estudo acima referido não foram identificadas perturbações do neurodesenvolvimento no grupo 2, não tendo assim sido estabelecida uma associação positiva entre lúpus eritematoso sistémico e PEA¹⁵.

Foram identificados anticorpos antinucleares e anti-SSA em cinco e quatro crianças do grupo 2, respetivamente. Importa ainda mencionar que no grupo 2 não se registaram nascimentos pré-termo, nem somatometria inadequada ao nascimento, tendo sido diagnosticado lúpus cutâneo neonatal em três casos (26%). Neste último caso os anticorpos identificados nas crianças apresentaram correlação com os das progenitoras¹⁵.

Noutra meta-análise de *Zhixian Zhu* foram incluídos sete estudos observacionais (quatro estudos de coorte – realizados na Dinamarca, China e Canadá e três estudos caso-controlo – efetuados nos EUA, Suécia e Dinamarca), tendo na totalidade sido englobados 4 543 321 participantes e 25 005 casos de PEA. Dos sete estudos referidos, quatro relataram uma associação entre o LES materno e o risco de PEA na prole – China, EUA, Suécia e Canadá - sendo que esta revelou ser estatisticamente significativa nos estudos realizados em países ocidentais⁶.

g) Artrite Reumatóide

De entre os estudos analisados na meta-análise supracitada, cinco reportaram uma associação entre a AR materna e o risco de PEA na descendência, não tendo sido identificada heterogeneidade significativa entre estudos nem viés de publicação. A análise por subgrupos,

tendo por base o tipo e a localização do estudo, revelou que os resultados obtidos nos estudos realizados em países ocidentais e nos de coorte foram similares aos agrupados⁶.

h) Síndrome de Sjögren

Num outro estudo, coorte de base populacional, foram consideradas crianças nascidas em Taiwan entre 2004 e 2019, acompanhadas até 2020. Em seguida identificaram-se as respetivas progenitoras, sendo que 20 865 tinham sido diagnosticadas com doenças autoimunes previamente à gravidez e 83 460 não possuíam qualquer diagnóstico de doença autoimune (grupo de controlo)⁵.

A análise dos dados revelou que a incidência de PEA foi significativamente superior no grupo de recém-nascidos de progenitoras com doenças autoimunes comparativamente com o grupo recém-nascidos descendentes de progenitoras sem doenças autoimunes - 4,26% e 3,20%, respetivamente⁵.

Para melhor compreensão dos resultados e de forma a estabelecer associações mais concretas entre PEA e determinadas DAM específicas, foi quantificado o risco de PEA para cada tipo de distúrbio autoimune incluído no estudo. Os resultados obtidos demonstraram que das doenças autoimunes incluídas neste estudo - lúpus eritematoso sistémico, esclerose sistémica, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, poliomiosite e artrite reumatóide - apenas a esclerose sistémica não apresentou um risco acrescido de PEA na descendência. Todas as restantes doenças se associaram a um risco elevado de PEA, em maior ou menor grau, sendo que esta relação se revelou estatisticamente significativa no caso da síndrome de Sjögren, do LES e da artrite reumatóide - 1,20%, 1,16% e 1,33%, respetivamente⁵.

i) Patologia Tiroideia

Na sua revisão sistemática e meta-análise, *Chen Shao-Wei* incluiu nove estudos caso - controlo e um estudo de coorte comparando na totalidade 9 775 casos e 952 211 controlos, com o objetivo de analisar a relação entre doenças autoimunes e o risco de PEA na descendência³.

Foi identificado um risco de 34% de PEA no grupo de crianças expostas a doenças autoimunes maternas face ao grupo de controlo, composto por crianças não expostas. Face ao facto de apenas um dos estudos elegíveis possuir dados válidos no que respeita a doenças autoimunes diagnosticadas previamente à gravidez, não foi possível no estudo em questão avaliar a associação com as mesmas. As doenças desenvolvidas durante a gestação, por sua vez, mostraram um acréscimo de 30% no risco³.

Efetuada nova análise com base na categorização dos vários tipos específicos de doenças autoimunes, a relação com o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a doença inflamatória intestinal (DII), a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), a psoríase e artrite reumatóide (AR) não foi estatisticamente significativa. Por oposição, foi identificada uma associação positiva entre doenças autoimunes da tiroide e PEA na descendência³.

As hormonas da tiroide desempenham um papel fulcral no neurodesenvolvimento, nomeadamente em processos como a diferenciação de células gliais e neuronais, o estabelecimento de sinapses e a mielinização, entre outros. Deste modo, a ocorrência de perturbações no normal decorrer destes processos, pode induzir alterações estruturais e funcionais a nível cerebral, com consequências deletérias a longo prazo²⁰.

A existência de patologia tiroideia, decorrente ou não de etiologia autoimune, vai em última instância culminar em maior ou menor grau em alterações hormonais. Face aos resultados incongruentes que variados estudos têm obtido no que respeita a esta associação entre patologia tiroideia materna e PEA na descendência, têm sido equacionadas várias hipóteses no que concerne ao mecanismo fisiopatológico subjacente à mesma. Revela-se fundamental perceber se a associação identificada tem relação única e exclusiva com os níveis hormonais tiroideus, ou se existem outros eventuais mecanismos responsáveis por esta associação. Tal pode ser verificado pelo estudo do risco de PEA na descendência de mães com patologia tiroideia que tenham sido submetidas a tratamento farmacológico. Se se verificar uma diminuição do risco na sequência do tratamento, significa que estas alterações hormonais apresentavam um papel preponderante no desenvolvimento da PEA, contudo se o risco permanecer invariavelmente aumentado independentemente do tratamento haverá outros mecanismos causais no incremento do mesmo²⁰.

No seu estudo original, *Ran S. Rotem* identificou 437 222 crianças nascidas entre 1999 e 2013, tendo sido mantido acompanhamento até 2016. O intuito do referido estudo centrou-se na análise da associação entre patologia da tiroide e a PEA na descendência, com particular foco na análise do papel das concentrações hormonais (TSH e T4 livre) durante a gestação bem como da instituição de terapêutica farmacológica durante a mesma. De entre estas crianças, 31 529 (7,2%) descenderam de progenitoras com diagnóstico de hipotireoidismo, e 3 087 (0,7%) de progenitoras com diagnóstico de hipertireoidismo e 1 680 (0,4%) de progenitoras a quem já tinham sido diagnosticadas ambas as condições²⁰.

O estudo em questão demonstrou uma relação entre a ocorrência de PEA e as referidas patologias tiroideias maternas, com o hipertireoidismo a apresentar uma associação menos consistente, mas estatisticamente significativa. Os resultados do referido estudo validam a

existência de uma associação entre patologia tiroideia e PEA na prole, no entanto, a mesma não mostrou estar relacionada diretamente com níveis hormonais durante a gestação (TSH e T4 livre), nem fora mitigada pela instituição de tratamento farmacológico durante a mesma sugerindo a existência de outros mecanismos, que não os níveis hormonais, envolvidos no risco de PEA em filhos de mães com patologia tiroideia²⁰.

Num estudo caso-controlo realizado na Finlândia entre 1987 e 2005, tendo por base 1,2 milhões de nascimentos, foi analisada a existência de uma correlação entre a positividade para o anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO) durante a gravidez e a ocorrência de autismo na prole. Foram diagnosticados 1 132 casos de autismo infantil, tendo-se verificado que filhos de mães com positividade para anti-TPO durante a gravidez tinham um risco 80% mais elevado de autismo relativamente aos controlos (descendentes de mães sem positividade para o referido anticorpo). De referir que não foram identificadas associações entre o autismo infantil e o hipotireoidismo ou hipertireoidismo (clínico ou subclínico), nem com os níveis hormonais de TSH ou T4 livre¹¹.

j) Diabetes Mellitus

A diabetes materna, cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos⁷, tem sido associada a um aumento do risco de abortamento espontâneo, macrossomia bem como de outros resultados fetais adversos⁴ e de perturbações neuropsiquiátricas⁹ e do neurodesenvolvimento na descendência. De entre as perturbações do neurodesenvolvimento, tem sido realçada particular conexão com a PEA na descendência, sendo que se identificou relação tanto com a diabetes pré gestacional como com a gestacional^{4,9,14}.

A diabetes afeta até 15% das mulheres grávidas a nível mundial^{4,14}. De entre estes 15%, cerca de 87,5% dos casos de diabetes materna relacionam-se com a diabetes gestacional, que se define como intolerância à glicose com início ou identificação durante a gravidez. De entre os casos de diabetes pré-gestacional, cerca de 7,5% relacionam-se com a diabetes mellitus tipo 1 e 5% com a diabetes mellitus tipo 2⁴.

Numa revisão sistemática e meta-análise, *Guifeng Xu* incluiu 12 artigos de entre os quais, nove estudos caso-controlo, realizados nos EUA (5), na Suécia (2), Austrália (1) e no Egito (1), e três estudos de coorte, efetuados nos EUA (1) e no Canadá (2), com o intuito de analisar a relação entre a diabetes mellitus (pré gestacional e gestacional) e o risco de PEA na descendência. De forma geral, a análise destes estudos mostrou associações significativas entre a diabetes materna e o risco de PEA na descendência. Por comparação com as progenitoras que não apresentavam o diagnóstico, o risco relativo de PEA na descendência de progenitoras com diabetes mellitus foi de 1,48 e 1,72, nos casos de estudo de coorte e de caso-controlo, respetivamente⁴.

Discussão

Os resultados da presente revisão permitem afirmar que parece haver, de facto, uma relação entre a exposição a DAM e a ocorrência de PND na descendência, especificamente a PEA. Dos 13 artigos incluídos nesta revisão, sete identificaram uma associação clara entre DAM e PEA^{3,5,6,8,11,15,16}, embora as doenças autoimunes analisadas sejam distintas. Esta associação foi igualmente identificada noutro artigo, embora o seu âmbito tenha sido mais abrangente, englobando a associação com outras perturbações mentais¹⁷. Apenas um dos artigos refutou por completo a relação com as DAM tendo, contudo, identificado a existência de uma relação entre PEA e duas doenças autoimunes paternas¹². Os restantes quatro estudos, embora não tenham incluído apenas etiologia autoimune, evidenciaram uma correlação entre PEA e a diabetes mellitus e patologia tiroideia, tendo os seus resultados apresentado um importante contributo para a compreensão do tema desta revisão^{4,9,14,20}. Súmula da evidência científica na **Tabela II**.

Foi identificado um risco acrescido de PEA na descendência de progenitoras diagnosticadas com AR e com LES, sendo que neste último caso de entre os estudos que demonstraram associação este revelou ser estatisticamente mais significativo nos países ocidentais⁶, bem como em progenitoras de Taiwan com LES, síndrome de Sjögren e AR⁵. Um único estudo investigou a associação entre DAM diagnosticadas antes ou durante a gravidez e o risco de perturbações mentais na descendência, tendo demonstrado a existência de uma associação especialmente evidente com a colangite biliar primária. De entre as doenças autoimunes mais prevalentes a diabetes tipo 1, a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, a esclerose múltipla e a psoríase foram as que demonstraram associações mais significativas¹⁷. Outro estudo identificou uma conexão entre PEA e a história materna de hipotireoidismo, diabetes tipo 1 e psoríase⁸.

Verificou-se ainda uma relação entre SAF obstétrica materna e PEA na descendência, equacionando-se a hipótese de que a exposição pré-natal a anticorpos antifosfolipídicos possa constituir um fator interveniente na fisiopatologia desta perturbação. O potencial papel patogénico dos anticorpos antifosfolipídicos no desenvolvimento cerebral fetal foi demonstrado previamente, *in vitro*, pela sua capacidade para se ligarem ao tecido cerebral e às células endoteliais cerebrais, bem como pela propensão para hiperatividade e ansiedade registadas em modelos animais após exposição prolongada aos referidos anticorpos. Os autores concluíram que a transferência placentária passiva de anticorpos patogénicos poderá estar na génese da associação identificada¹⁵.

No que concerne à patologia tiroideia materna foi identificada uma associação positiva entre PEA e doença de etiologia autoimune^{3,11}. Os resultados obtidos por *Rotem* estabeleceram

uma relação entre patologia tiroideia, de etiologia autoimune e não autoimune, e PEA na descendência, e tal como *Brown*, refutaram que a mesma tivesse origem nas alterações hormonais decorrentes da patologia^{11,20}.

Vários estudos identificaram uma associação entre a diabetes mellitus materna (pré gestacional e diabetes gestacional) e a ocorrência de PEA^{4,9,14}, bem como de outras perturbações neuropsiquiátricas⁹ na descendência. De referir, contudo, que em outros dois estudos incluídos a associação foi identificada somente com diabetes mellitus tipo 1. Não obstante, os mecanismos específicos por meio dos quais a diabetes mellitus contribui para o incremento do risco desta perturbação ainda não se encontram convenientemente estabelecidos⁹. É sabido que a exposição intrauterina à hiperglicemia, decorrente da diabetes mellitus independentemente do tipo, pode afetar o normal desenvolvimento e função cerebrais fetais¹⁴ contribuindo deste modo para um incremento do risco de PEA na descendência⁴. É sabido que a hiperglicemia materna pode culminar em hipoxia fetal, e um fornecimento de oxigénio deficitário pode comprometer o normal neurodesenvolvimento, contribuindo assim para uma elevação do risco de PEA⁴. Adicionalmente, a hiperglicemia materna tem sido associada com o aumento da produção de radicais livres e com um compromisso do sistema de defesa antioxidante, que induzem stress oxidativo ao nível do cordão umbilical e consequentemente no tecido placentar⁴. Torna-se assim necessário que estudos futuros avaliem não apenas associações mais concretas entre os diferentes tipos de diabetes e PEA, mas também os mecanismos subjacentes a esta relação⁴.

Como limitações deste trabalho há a salientar que foram incluídos estudos realizados em períodos temporais distintos, nos quais tanto os conceitos de DAM como de PEA não coincidiram, o que desde logo obsta à comparação direta entre os seus resultados. Também a metodologia de cada estudo foi diversa, nomeadamente no que respeita às DAM incluídas. A uniformização destes critérios diminuiria a variabilidade e heterogeneidade entre avaliações e diagnósticos, aumentando a consistência e fiabilidade dos resultados. Embora não constituísse o objetivo inicial da revisão foram incluídos estudos que não só avaliaram a relação com DAM, como também com doenças autoimunes noutros familiares, tendo sido encontrada nomeadamente relação entre PEA e patologia autoimune paterna, pelo que esta poderá vir a constituir-se como objeto de investigação.

Possíveis Mecanismos Biológicos Envolvidos

De acordo com a evidência a PEA constitui uma perturbação dotada de preponderante componente genética, comprovada pela concordância diagnóstica identificada entre gémeos - superior a 60% em monozigóticos e cerca de 13% em dizigóticos². Atualmente encontra-se estabelecida uma associação entre a PEA e centenas de polimorfismos genéticos⁵. Uma hipótese que não se pode descartar é a da existência de um “fundo” genético comum, ou seja, a existência de alelos conferidores de suscetibilidade genética, simultaneamente implicados na patogénese de doenças autoimunes e de PND, mais concretamente de PEA^{6,12}. Neste âmbito foi já estabelecida uma conexão entre a PEA e polimorfismos nos genes codificantes do complexo principal de histocompatibilidade (classe I e II), particularmente do antígeno leucocitário humano (HLA)^{2,3,5,12}, sobretudo das regiões não apresentadoras de antígeno¹². De referir que o HLA desempenha um papel de destaque na fisiopatologia de diversas doenças autoimunes¹². Em concordância com estes resultados, a evidência tem demonstrado uma maior prevalência de autoimunidade não só no indivíduo diagnosticado com a PND, como também nos restantes membros da família². Esta predisposição genética não só reforça a conexão que tem vindo a ser estabelecida entre PEA e DAM, como explicaria a razão pela qual alguns estudos têm identificado igualmente associação com doenças autoimunes paternas. Revela-se assim fundamental continuar a investir na identificação de novos polimorfismos genéticos envolvidos na patogénese da PEA.

As doenças autoimunes constituem patologias cuja evolução e gravidade são variáveis e nem sempre previsíveis, podendo a gestação modular o seu curso, o que parece guardar relação com as alterações hormonais e imunológicas que lhe estão inerentes. O mecanismo patofisiológico subjacente à associação entre DAM e PEA na prole ainda não foi cabalmente esclarecido, tendo, contudo, sido propostos diversos mecanismos. A desregulação imunológica materna desencadeia, em maior ou menor escala, um incremento da produção de mediadores imunológicos incluindo citocinas^{3,6,12} e quimiocinas pró-inflamatórias¹², células T³ e anticorpos^{3,6}, que podem ser responsáveis por mediar a referida relação⁶, uma vez que os mesmos possuem capacidade de transpor a barreira placentária e posteriormente a hematoencefálica ainda imatura, atingindo o tecido cerebral fetal³. Uma vez atingido o tecido cerebral fetal estes mediadores podem culminar em disfunção neuronal, ativação da micróglia, e consequentes vias neuroinflamatórias, impactando negativamente o seu normal desenvolvimento³.

A imunoglobulina G constitui o principal isótipo em circulação⁶ e o único dotado de capacidade para transpor a barreira placentária²¹. A transferência materno – fetal desta classe de anticorpo, consiste num processo ativo mediado pelo recetor Fc neonatal, expresso ao nível dos endossomas do sincitiotrofoblasto - interface entre a circulação materna e fetal - sendo que este

processo inicia por volta da 13ª semana de gestação²². Esta transferência de imunoglobulina vai conferir ao recém-nascido imunidade adaptativa a curto prazo, até que o sistema imunológico deste esteja apto a garantir a proteção requerida. Do mesmo modo, se a progenitora apresentar anticorpos potencialmente patogénicos em circulação, ou seja, com reatividade à própria e/ou ao feto, estes serão igualmente transferidos através da placenta².

Em concordância com o supracitado, estudos prévios indicaram que crianças descendentes de progenitoras com doenças autoimunes apresentam níveis mais elevados de imunoglobulina G em circulação⁶. O impacto destes anticorpos a nível cerebral, foi comprovado em estudos animais que identificaram alterações comportamentais compatíveis com autismo na descendência de progenitoras que, durante a gestação, foram inoculadas com IgG. De referir que a IgG inoculada foi obtida de progenitoras humanas com descendência diagnosticada com PEA^{3,5}.

Neste contexto, tem-se equacionado a existência de um subtipo de PEA relacionado com autoanticorpos maternos (PEA - RAM), o que é suportado não só pela crescente evidência da transferência placentária de anticorpos, como pela associação que tem vindo a ser estabelecida entre PEA na descendência e a presença de autoanticorpos com reatividade fetal no soro materno. Adicionalmente tem-se verificado uma correlação entre o título de anticorpos e a extensão dos défices neurológicos identificados na prole²². De facto, a identificação de anticorpos reativos a proteínas do sistema nervoso central em casos de PEA tem sido amplamente descrita, reforçando a possibilidade de uma eventual componente neuroimune como mecanismo subjacente a esta. Até ao momento, no entanto, ainda não foi possível definir claramente os anticorpos envolvidos¹⁵.

Face ao provável preponderante papel dos anticorpos nesta associação entre DAM e PEA, importa referir que a existência de doenças autoimunes seronegativas, embora represente uma pequena fração^{23,24}, pode constituir um fator confundidor dos resultados analisados nesta revisão, corroborando a hipótese da existência de diversos mecanismos patofisiológicos para a ocorrência da síndrome neurodesenvolvimental que denominamos de PEA.

Muito continua por esclarecer no que concerne aos mecanismos biológicos envolvidos na relação existente entre PEA e DAM, contudo a hipótese mais provável é a de que se trate de um sinergismo entre a suscetibilidade genética inerente ao indivíduo e a exposição intrauterina a um ambiente “hostil” à normal neuroprogramação fetal, decorrente da ativação imunológica induzida pelas DAM.

Estudos Futuros

Revela-se necessária a realização de novos estudos prospectivos, multicêntricos, não só de forma a confirmar os resultados obtidos com o estabelecimento de associações mais robustas e concretas entre DAM e PEA, como também de forma a alcançar uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a esta relação. De realçar que em estudos futuros idealmente deveria existir mais rigor sobretudo no que respeita aos critérios diagnósticos utilizados e às variáveis. No que concerne às variáveis seria pertinente verificar se existiu instituição de terapêutica farmacológica materna, e caso tenha existido, em que momento foi instituída, bem como a existência de comorbilidades, tanto no caso da PEA como no caso das DAM, uma vez que com frequência coexistem mais do que uma PND e mais do que uma doença autoimune no mesmo indivíduo. Seria igualmente importante a realização de uma avaliação completa do perfil imunológico, não só das progenitoras, antes e durante a gestação, como da descendência, idealmente ao nascimento e subsequentemente. No âmbito da avaliação do perfil imunológico de progenitoras e descendência, mostra-se ainda relevante determinar a patogenicidade e o grau de especificidade de determinados anticorpos para com a PEA, podendo estes vir a constituir possíveis biomarcadores. Avanços científicos neste campo possibilitariam a identificação de casos de risco, o delineamento de estratégias preventivas, nomeadamente instituição de terapêutica profilática, e a determinação da necessidade de uma intervenção precoce e dirigida na descendência, inclusive com realização de rastreio e acompanhamento a longo prazo.

Conclusão

A condição de saúde materna durante o período gestacional apresenta já um reconhecido papel na definição de saúde da prole. A ativação imunológica materna tem sido indicada como fator interveniente na patogénese de diversas perturbações do neurodesenvolvimento. Os danos induzidos por esta ativação, ao atuarem precocemente no normal desenvolvimento cerebral, parecem constituir um importante fator na génese da PEA. A PEA é uma síndrome neurodesenvolvimental cujo diagnóstico tem vindo a aumentar progressivamente nas últimas décadas. Apesar disso, a sua etiologia exata permanece elusiva. Considerando estas circunstâncias e atendendo ao facto de a PEA representar, nos países desenvolvidos, um grave problema de saúde pública, consumidor de um enorme volume de recursos, económicos e sociais, torna-se fundamental aprofundar o conhecimento relativamente aos fatores de risco e mecanismos patofisiológicos que lhe estão subjacentes.

Tabela I - Critérios de diagnóstico de PEA (DSM-5-TR)

A. Défices persistentes em cada uma das 3 áreas da comunicação e interação social, em múltiplos contextos	B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (deve cumprir pelo menos dois dos seguintes critérios)
A1. Défices na reciprocidade socioemocional	B1. Repetição e estereotipia no que respeita a movimentos, discurso e objetos
A2. Défices na comunicação não verbal	B2. Adesão e insistência inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal e não verbal
A3. Défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão dos relacionamentos	B3. Interesses altamente restritivos e fixos anormais em intensidade ou foco
	B4. Perturbações do processamento sensorial (hipo ou hipersensibilidade) no que respeita a texturas, a estímulos auditivos, visuais, táteis, entre outros
C. As manifestações devem estar presentes desde a primeira infância, contudo estas podem não ser completamente evidentes até que as necessidades sociais requeridas excedam as competências limitadas do indivíduo em questão	
D. As referidas manifestações impactam negativamente o funcionamento diário do indivíduo	
E. O quadro apresentado não pode ser melhor explicado por uma perturbação do desenvolvimento intelectual ou por um atraso global do desenvolvimento	

Tabela II - Súmula da evidência científica analisada

Doenças Maternas Analisadas	Resultado Avaliado na Descendência	Evidência Científica	Referências Bibliográficas
LES SAF	Desenvolvimento Neuropsicológico (PEA)	SAF – Verificada LES – Não Verificada	15
Patologia Tiroideia (Autoimune) LES DII PTI AR Psoríase	PEA	Patologia Tiroideia – Verificada LES DII PTI AR Psoríase } Não Verificada	3,16
Diabetes Mellitus (Pré e Gestacional)	PEA	Verificada	4,16
Sistemas das DAM: Endócrino Gastrointestinal Tecido Conjuntivo Hematológico Nervoso Cutâneo	Perturbações Mentais	Colangite Biliar Primária Diabetes Mellitus Tipo 1 Artrite Reumatóide LES Psoríase Esclerose Múltipla } Verificada	17
LES AR Esclerose Sistêmica Síndrome de Sjögren (1ª) Miosite Infamatória Idiopática Diabetes Mellitus Tipo 1 Esclerose Múltipla Miastenia Gravis DII Vasculite Espondilite Anquilosante Doença de Behçet Psoríase	PEA	Não Verificada	12
AR Diabetes Mellitus Tipo 1 Psoríase Hipotireoidismo	PEA	AR – Não Verificada Psoríase Hipotireoidismo DM Tipo 1 } Verificada	8
LES AR	PEA	Verificada	6,16

LES Esclerose Sistémica Síndrome de Sjögren Dermatomiosite Poliomiosite AR	PEA	Esclerose Sistémica – Não Verificada LES Síndrome de Sjögren AR } Verificada	5
Patologia Tiroideia	PEA	Verificada	20
Diabetes Mellitus (Pré e Gestacional)	PEA	Verificada	9
Diabetes Mellitus (Gestacional)	Perturbações Neuropsiquiátricas (inclusive com PEA)	Verificada	
Diabetes Mellitus (Pré e Gestacional)	PEA	Verificada	14
Patologia Tiroideia (Autoimune)	PEA	Verificada	11

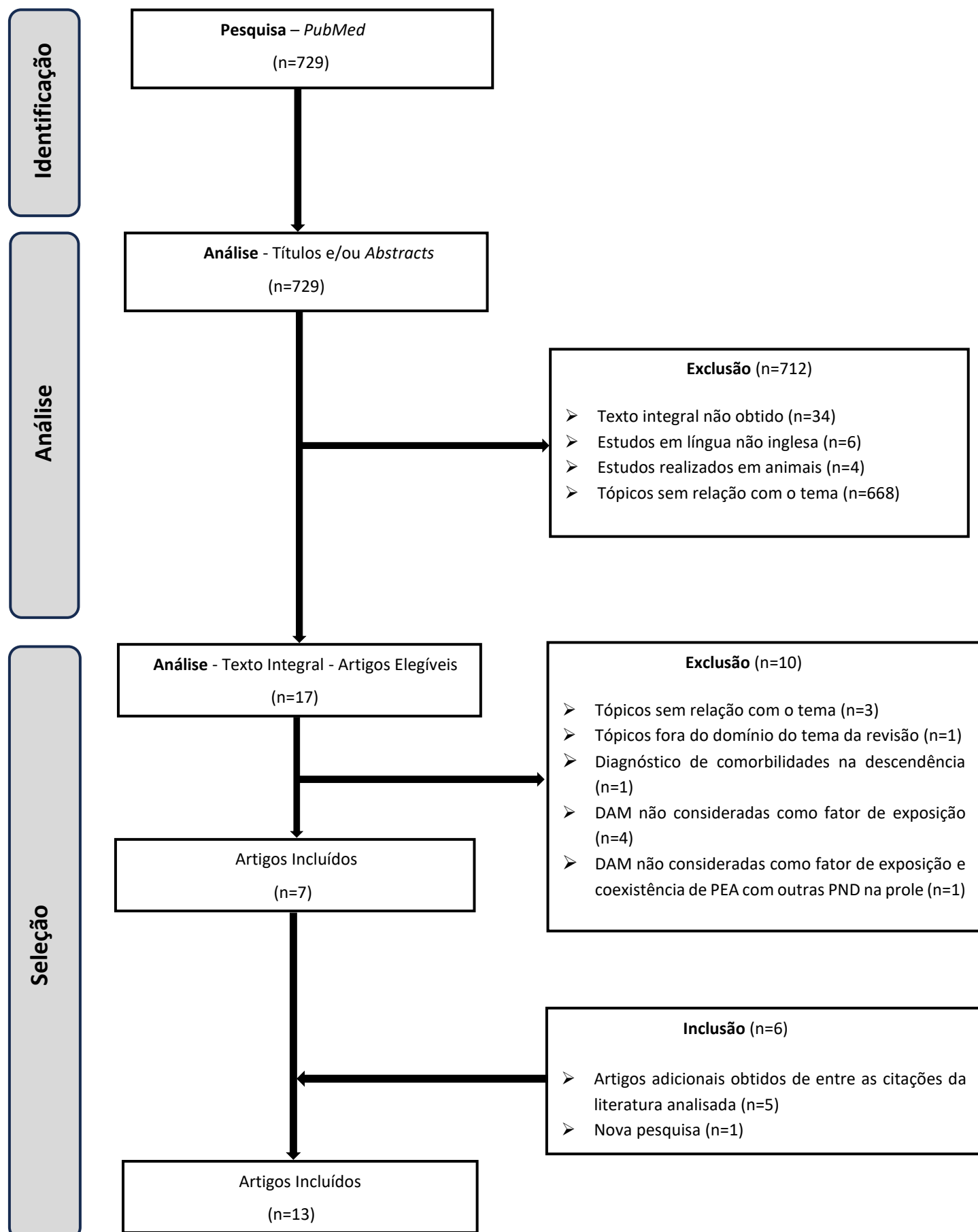


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2022.
doi:10.1176/appi.books.9780890425787.x01_Neurodevelopmental_Disorders
2. Coutinho E, Vincent A. Autoimmunity in neuropsychiatric disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 133. Elsevier; 2016:269-282. doi:10.1016/B978-0-444-63432-0.00015-3
3. Chen S wei, Zhong X shan, Jiang L na, et al. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behavioural Brain Research*. 2016;296:61-69. doi:10.1016/j.bbr.2015.08.035
4. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):766-775. doi:10.1007/s10803-013-1928-2
5. Chen CC, Lin CH, Lin MC. Maternal autoimmune disease and risk of offspring autism spectrum disorder – a nationwide population-based cohort study. *Front Psychiatry*. 2023;14. doi:10.3389/fpsyt.2023.1254453
6. Zhu Z, Tang S, Deng X, Wang Y. Maternal Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Risk for Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(8):2852-2859. doi:10.1007/s10803-020-04400-y
7. Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(2):e9438. doi:10.1097/MD.00000000000009438
8. Wu S, Ding Y, Wu F, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:322-332. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.004
9. Ornoy A, Weinstein- Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci*. 2016;10(JUL). doi:10.3389/fnins.2016.00316
10. Rasmuson J. The Prevalence of Comorbidities in Autism: Consideration of Comorbidity in Intervention and Treatment Response. *Autism Spectrum News*. Published online July 19, 2022. Accessed May 18, 2024. <https://autismspectrumnews.org/the-prevalence-of-comorbidities-in-autism-consideration-of-comorbidity-in-intervention-and-treatment-response/>

11. 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*. 2015;57:86-92. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.10.010
12. Lee H, Hsu JW, Tsai SJ, et al. Risk of attention deficit hyperactivity and autism spectrum disorders among the children of parents with autoimmune diseases: a nationwide birth cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32(2):283-291. doi:10.1007/s00787-021-01860-0
13. Napolitano A, Schiavi S, La Rosa P, et al. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features. *Front Psychiatry*. 2022;13. doi:10.3389/fpsyt.2022.889636
14. Lu J, Wang Z, Liang Y, Yao P. *Rethinking Autism: The Impact of Maternal Risk Factors on Autism Development*. Vol 14.; 2022. www.ajtr.org
15. Abisror N, Mekinian A, Lachassinne E, et al. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):348-351. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.07.001
16. Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):71. doi:10.1038/s41398-021-01198-w
17. He H, Yu Y, Liew Z, et al. Association of Maternal Autoimmune Diseases With Risk of Mental Disorders in Offspring in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e227503. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.7503
18. Ogunyemi D. Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy. *Medscape*. Published online January 13, 2022. Accessed May 19, 2024. https://emedicine.medscape.com/article/261913overview?icd=login_success_gg_match_norm
19. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. *Ann Thyroid*. 2018;3:18. doi:10.21037/aot.2018.07.03
20. Rotem RS, Chodick G, Shalev V, et al. Maternal Thyroid Disorders and Risk of Autism Spectrum Disorder in Progeny. *Epidemiology*. 2020;31(3):409-417. doi:10.1097/EDE.0000000000001174
21. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Kuby J. *Kuby Immunology*. 7th ed. W.H. Freeman; 2013:418.

22. Marks K, Coutinho E, Vincent A. Maternal-Autoantibody-Related (MAR) Autism: Identifying Neuronal Antigens and Approaching Prospects for Intervention. *J Clin Med*. 2020;9(8):2564. doi:10.3390/jcm9082564
23. Alessandri C, Conti F, Conigliaro P, Mancini R, Massaro L, Valesini G. Seronegative Autoimmune Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173(1):52-59. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04806.x
24. Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(9):103143. doi:10.1016/j.autrev.2022.103143

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

