

Fatores genéticos associados ao Transtorno do Espectro Autista: uma revisão sistemática da literatura

Genetic factors associated with Autism Spectrum Disorder: a systematic literature review

Anna Beatriz de Moura Duarte ¹

Bacharel em Ciências Biológicas – Modalidade Médica

Nivaldo Wictor Ledo Pereira ¹

Bacharel em Ciências Biológicas – Modalidade Médica

Renata Carneiro Ferreira Souto ²

Docente da Escola de Ciências Médicas e da Vida

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica complexa, caracterizada por déficits persistentes na comunicação e na interação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Entre os fatores associados ao seu desenvolvimento, os genéticos desempenham um papel fundamental pois sugerem hereditariedade. Assim, este estudo teve como objetivo investigar os principais fatores genéticos e ambientais associados ao desenvolvimento do TEA, uma condição neurodesenvolvimental complexa e multifatorial. Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes recomendadas para esse tipo de estudo, considerando o estudo dos genes *SHANK3*, *NRXN1* e *MECP2*, os fatores ambientais, as predisposições genéticas na modulação do transtorno. Os resultados revelaram que as mutações nos genes analisados são importantes no desenvolvimento neurológico e na formação das sinapses, influenciando diretamente as características clínicas do TEA. Além disso, fatores ambientais, como infecções maternas, poluição e idade avançada dos pais, mostraram-se relevantes na modulação dos sintomas, particularmente quando interagem com predisposições genéticas. A epigenética também se destacou como um mecanismo importante para entender a variabilidade dos sintomas, com alterações na metilação do DNA associadas à expressão do TEA. Conclui-se que o Transtorno do Espectro Autista resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, com a epigenética emergindo como uma área promissora para futuras investigações. A compreensão dessa interação é essencial para aprimorar o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Genética. Fatores de Risco. Epigenética.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition characterized by persistent deficits in social communication and interaction, alongside restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Among the factors associated with its development, genetic factors play a fundamental role, suggesting heritability. Thus, this study aimed to investigate the main genetic and environmental factors associated with the development of ASD, a complex and multifactorial neurodevelopmental condition. This systematic review followed the recommended guidelines for this type of study, considering the study of the genes SHANK3, NRXN1, and MECP2, environmental factors, and genetic predispositions in the modulation of the disorder. The results revealed that mutations in the analyzed genes are important in neurological development and synapse formation, directly influencing the clinical characteristics of ASD. Furthermore, environmental factors, such as maternal infections, pollution, and advanced parental age, proved relevant in modulating symptoms, particularly when interacting with genetic predispositions. Epigenetics also stood out as an important mechanism for understanding the variability of symptoms, with alterations in DNA methylation associated with ASD expression. In conclusion, Autism Spectrum Disorder results from a complex interaction between genetic and environmental factors, with epigenetics emerging as a promising area for future research. Understanding this interaction is essential to improve early diagnosis and the development of more effective therapeutic interventions.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Genetics. Risk Factors. Epigenetics.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica complexa, caracterizada por déficits persistentes na comunicação e na interação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A prevalência global do TEA tem aumentado nas últimas décadas, e a identificação de seus fatores etiológicos tem sido alvo de inúmeras pesquisas. Entre os fatores considerados, os genéticos desempenham um papel fundamental, visto que há evidências que sugerem uma forte hereditariedade em relação ao desenvolvimento do transtorno (Ribeiro *et al.*, 2021).

Considerando a característica genética do TEA, esta foi inicialmente identificada através de estudos com gêmeos, que indicaram uma concordância significativamente maior entre gêmeos monozigóticos em comparação aos dizigóticos, sugerindo uma forte hereditariedade. Além disso, a análise de famílias mostrou que irmãos de crianças com TEA têm um risco aumentado de para o desenvolvimento do transtorno (Figueiredo *et al.*, 2022).

As mutações *de novo*, desempenham um papel importante no desenvolvimento do TEA. Essas mutações, embora raras, podem ter um grande impacto na predisposição ao transtorno. Em particular, genes relacionados à sinaptogênese e à plasticidade neural têm sido apontados

como cruciais na patogênese do transtorno. Alguns dos genes mais estudados incluem o *SHANK3*, *NRXN1* e *MECP2*, sendo todos envolvidos no desenvolvimento e na função das sinapses (Santos *et al.*, 2022).

Outro fator importante que deve ser considerado, é o fator epigenético, que se referem a mudanças na expressão gênica sem envolver alterações na sequência do DNA. Essas modificações podem ser induzidas por fatores ambientais, como exposição a agentes tóxicos, estresse ou nutrição inadequada durante a gestação (Santos *et al.*, 2022). Cunha *et al.*, (2023) destacam que a metilação do DNA e a modificação de histonas são mecanismos epigenéticos que podem modular a expressão de genes relacionados ao desenvolvimento cerebral, contribuindo para a manifestação do TEA.

Adicionalmente, o papel dos fatores genômicos estruturais, como deleções e duplicações de regiões cromossômicas, conhecidas como variações no número de cópias (VNCs), têm sido amplamente investigados. Essas VNCs podem resultar na perda ou ganho de material genético, o que pode interromper genes críticos para o desenvolvimento neurológico. Algumas VNCs específicas, como as observadas no cromossomo 16p11.2, foram consistentemente associadas a um risco aumentado de TEA (Ribeiro *et al.*, 2021).

Embora os fatores genéticos desempenhem um papel fundamental no TEA, eles não atuam isoladamente. A interação gene-ambiente tem se mostrado essencial para entender a complexidade do transtorno. A exposição a fatores ambientais adversos, tais como infecções virais durante a gravidez, idade avançada dos pais no período gestacional, e complicações obstétricas, podem interagir com predisposições genéticas e aumentar o risco de desenvolvimento do transtorno (Figueiredo *et al.*, 2022).

Além disso, a heterogeneidade genética do TEA, significa que diferentes mutações ou combinações de variantes genéticas podem levar ao mesmo transtorno clínico. Essa variabilidade genética pode explicar porque os sintomas e a gravidade do TEA variam tanto entre os indivíduos. Além disso, a presença de comorbidades, como deficiência intelectual e epilepsia, é comum em indivíduos com TEA, e pode estar relacionada a diferentes perfis genéticos (Santos *et al.*, 2022).

Por fim, o avanço nas tecnologias de sequenciamento genético, como o sequenciamento de nova geração (NGS), tem permitido uma compreensão mais detalhada da base genética do TEA. Esses métodos possibilitam a identificação de variantes raras e mutações *de novo* em genes de relevância para o desenvolvimento neurológico. Estudos futuros deverão se concentrar em integrar dados genéticos com informações fenotípicas e ambientais para fornecer uma visão mais abrangente sobre os fatores que contribuem para esta condição (Cunha *et al.*, 2023).

Assim o TEA é considerado uma condição multifatorial, em que os fatores genéticos desempenham um papel central. A pesquisa contínua nesse campo é essencial para identificar os mecanismos biológicos subjacentes e desenvolver intervenções terapêuticas mais eficazes. A compreensão da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais ajudará a esclarecer as diversas apresentações clínicas do TEA, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas (Ribeiro *et al.*, 2021).

Diante de sua complexidade neurológica que afeta a interação social, a comunicação e o comportamento e seu significativo aumento na prevalência, esse trabalho tem como objetivo analisar de forma aprofundada os principais fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e compreender como essas variações genéticas influenciam a expressão clínica do transtorno em interação com fatores ambientais. Essa pesquisa é de suma importância para avançar na compreensão da etiologia do transtorno, especialmente em virtude da sua crescente prevalência mundial. Estima-se que 1 em cada 54 crianças é diagnosticada com TEA, um número que tem aumentado significativamente nas últimas décadas, sugerindo tanto um maior reconhecimento clínico quanto uma possível influência de fatores ambientais sobre uma predisposição genética existente.

2. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão sistemática da literatura científica, com o objetivo de investigar os principais fatores genéticos associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) e analisar como esses fatores interagiram com variáveis ambientais para influenciar o desenvolvimento do transtorno. A metodologia adotada visou garantir a obtenção de dados confiáveis, relevantes e atualizados, de modo a atender aos objetivos propostos e contribuir para o avanço do conhecimento sobre a etiologia multifatorial do TEA.

A revisão sistemática seguiu as diretrizes recomendadas para esse tipo de estudo, incluindo a identificação, seleção, avaliação e síntese de estudos relevantes sobre o tema. A estratégia de pesquisa foi conduzida nas bases de dados reconhecidas na área da saúde, como PubMed, SciELO, Google Scholar e ScienceDirect. Foram utilizados descritores como "autismo", "fatores genéticos", "Transtorno do Espectro Autista", "TEA", "interação gene-ambiente", "fatores de risco", "mutações", "VNCs", "epigenética" e "desenvolvimento neurológico", combinados de forma a abranger os principais aspectos do tema.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram: estudos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024); artigos revisados por pares e disponibilizados em acesso completo nas bases de dados pesquisadas; estudos que abordassem especificamente os fatores

genéticos relacionados ao TEA, incluindo mutações, variações no número de cópias (VNCs) e interações entre fatores genéticos e ambientais; e pesquisas que incluíssem a análise de mecanismos epigenéticos e os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do TEA. Por outro lado, foram excluídos estudos que tratassem de outros transtornos neuropsiquiátricos sem foco no TEA, revisões da literatura que não apresentassem dados originais ou análises aprofundadas sobre os fatores genéticos do TEA, e artigos publicados em idiomas que não pudessem ser analisados pela equipe de pesquisa (línguas que não fossem inglês, português ou espanhol).

Após a seleção dos estudos, os artigos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica por meio de uma ficha de avaliação padronizada, que levou em conta o objetivo do estudo, a metodologia utilizada, os principais resultados, as conclusões e as limitações. Essa ficha permitiu a comparação entre os estudos e facilitou a síntese dos dados. A análise dos dados coletados foi conduzida de forma qualitativa, com foco na identificação dos principais genes envolvidos no TEA, como *SHANK3*, *NRXN1* e *MECP2*, além de outros genes relacionados à plasticidade neural e ao desenvolvimento sináptico. Foram analisados também estudos que abordaram como fatores ambientais, como infecções maternas, exposição a poluentes, idade dos pais e complicações obstétricas, interagiram com predisposições genéticas para aumentar o risco de TEA.

Os estudos que incluíram dados sobre mecanismos epigenéticos envolvidos na expressão dos genes associados ao TEA, como a metilação do DNA e a modificação de histonas, foram analisados detalhadamente. Esses dados foram fundamentais para compreender como o ambiente modulou a expressão de genes relacionados ao transtorno.

As informações sobre os genes mais frequentemente associados ao TEA, as mutações de novo e as variações no número de cópias (VNCs) foram organizadas de maneira a evidenciar sua relevância no desenvolvimento do transtorno. Além disso, foram destacadas as principais interações entre fatores genéticos e ambientais, conforme descrito nos estudos revisados. A síntese dos resultados incluiu também uma discussão sobre como os mecanismos epigenéticos influenciaram a manifestação dos sintomas de TEA, levando em conta as diferentes exposições ambientais descritas nos artigos analisados.

Como se tratou de uma revisão sistemática da literatura, o estudo não envolveu diretamente seres humanos, portanto, não houve necessidade de aprovação por comitês de ética em pesquisa. No entanto, todos os estudos analisados seguiram os padrões éticos estabelecidos para a condução de pesquisas científicas, incluindo o respeito aos direitos de autor e a citação adequada das fontes utilizadas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

O TEA é um distúrbio complexo do neurodesenvolvimento que afeta a comunicação, a interação social e o comportamento. Sua prevalência tem aumentado significativamente ao longo das últimas décadas, tornando-se uma das condições mais estudadas na área da neurociência e da genética. Embora ainda não exista uma compreensão completa das causas do TEA, a literatura científica tem apontado fortemente para a contribuição de fatores genéticos no desenvolvimento do transtorno. Estudos indicam que entre 70% e 90% dos casos de TEA podem ser atribuídos a fatores hereditários, o que reforça a importância da investigação genética (Ribeiro *et al.*, 2021).

Este transtorno é altamente heterogêneo, tanto em termos clínicos quanto genéticos. Indivíduos diagnosticados podem apresentar desde formas leves até graves de comprometimento, o que torna o estudo de sua etiologia desafiador. Considerando a abordagem genética, não há um único gene responsável pelo transtorno; pelo contrário, múltiplos genes estão envolvidos, e suas interações, tanto entre si quanto com o ambiente, desempenham um papel fundamental. Estudos de associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Studies* - *GWAS*) e o uso de tecnologias avançadas, como o sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing* - *NGS*), tem permitido identificar uma série de genes e variantes genéticas que contribuem para o desenvolvimento do TEA (Figueiredo *et al.*, 2022).

Entre os principais genes associados ao TEA estão os que regulam processos fundamentais do desenvolvimento neurológico, como a sinaptogênese, a plasticidade neural e a comunicação entre os neurônios. Genes como *SHANK3*, *NRXN1* e *MECP2* têm sido extensivamente estudados, pois suas mutações ou deleções estão fortemente associadas ao desenvolvimento de sintomas autistas. (Santos *et al.*, 2022)

O *SHANK3*, por exemplo, é responsável pela codificação de proteínas que participam da formação e manutenção das sinapses, que são essenciais para a comunicação entre os neurônios. A mutação nesse gene pode resultar em sinapses defeituosas, afetando negativamente a plasticidade neural, um mecanismo fundamental para o aprendizado e a adaptação do cérebro ao ambiente (Santos *et al.*, 2022). Outro exemplo significativo é o gene *NRXN1*, que codifica proteínas neurexinas, envolvidas na sinalização sináptica. As variações

nesse gene foram associadas ao desenvolvimento do TEA, especialmente em casos onde os sintomas comportamentais são mais graves. Além disso, o gene *MECP2*, relacionado à regulação da expressão gênica, também está implicado no TEA, sendo particularmente relevante em indivíduos que apresentam uma combinação de sintomas autistas com outras condições neuropsiquiátricas, como a Síndrome de Rett (Figueiredo *et al.*, 2022).

Além dos genes herdados de forma tradicional, um fenômeno de grande relevância para a etiologia do TEA é o surgimento de mutações *de novo*. Essas mutações são alterações genéticas que não estão presentes nos genomas dos pais, surgindo espontaneamente no espermatozoide ou óvulo antes da concepção. Essas mutações são mais frequentemente associadas a formas graves de TEA e são mais comuns em famílias onde apenas um dos filhos apresenta o transtorno (Ribeiro *et al.*, 2021).

Além das mutações *de novo*, as variações no número de cópias (CNVs) também desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do TEA. CNVs são grandes segmentos de DNA que podem estar duplicados ou deletados no genoma, resultando em uma quantidade anormal de cópias de certos genes. Essas variações podem interromper a função normal dos genes e tem sido associadas a uma série de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TEA. Em particular, duplicações e deleções em regiões como 16p11.2 e 22q11.2 tem sido fortemente associadas a casos de TEA (Figueiredo *et al.*, 2022).

Embora os fatores genéticos tenham um peso considerável na etiologia do TEA, eles não atuam isoladamente. A interação gene-ambiente tem se mostrado fundamental para a manifestação do transtorno. Fatores ambientais, como infecções durante a gravidez, exposição a agentes tóxicos, complicações obstétricas e idade avançada dos pais durante a gravidez, tem sido relacionados a um aumento do risco de TEA, especialmente em indivíduos com predisposição genética (Ribeiro *et al.*, 2021). Além disso, fatores epigenéticos podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento do TEA, influenciando quando e como os genes associados ao transtorno são expressos (Cabral e Lourenço, 2023).

Um exemplo interessante de interação entre fatores ambientais e genéticos é o papel do ácido fólico na gravidez. Embora a suplementação de ácido fólico seja recomendada para prevenir defeitos no tubo neural, níveis excessivos dessa substância durante a gravidez podem estar associados a um risco aumentado de TEA (Panda *et al.*, 2023). Cabral e Lourenço (2023) analisaram evidências que apontam para uma possível relação entre a suplementação excessiva de ácido fólico e alterações epigenéticas em genes envolvidos no desenvolvimento cerebral.

3.2. IMPACTO DOS GENES SHANK3, NRXN1 E MECP2 NO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E PLASTICIDADE NEURAL.

O gene SHANK3 é responsável pela codificação de uma proteína que desempenha um papel fundamental na estrutura e função das sinapses, particularmente nas sinapses excitatórias glutamatérgicas. As proteínas codificadas por esse gene atuam como "andaimes" na organização das proteínas sinápticas, facilitando a comunicação entre os neurônios (Zhang *et al.*, 2024). Alterações no SHANK3 são associadas à Síndrome de Phelan-McDermid, um distúrbio neuropsiquiátrico que frequentemente coexiste com o TEA. Deleções ou mutações nesse gene podem resultar em deficiências na formação de sinapses funcionais, o que afeta negativamente a plasticidade neural, essencial para o aprendizado e a adaptação cognitiva (Kerche-Silva *et al.*, 2020).

Mutações no SHANK3 estão associadas a déficits severos de comunicação e habilidades sociais, características centrais do TEA (Kerche-Silva *et al.*, 2020). Já o gene codifica uma família de proteínas denominadas neurexinas, que desempenham um papel fundamental na formação de sinapses e na sinalização neural. As neurexinas facilitam a comunicação entre neurônios ao formar pontes entre as células pré e pós-sinápticas (Iyshwarya *et al.*, 2022).

A disfunção do NRXN1 pode afetar a eficiência da sinalização sináptica, resultando em falhas na conectividade neural, que são características do TEA (Zhang *et al.*, 2024). Estudos demonstram que indivíduos com mutações no NRXN1 apresentam maior variabilidade na expressão dos sintomas do TEA, com alguns exibindo graves déficits cognitivos e outros apresentando sintomas mais leves. Essa variabilidade sugere que a expressão clínica das mutações no NRXN1 depende de interações complexas com outros fatores genéticos e ambientais (Kerche-Silva *et al.*, 2020).

A importância do NRXN1 no desenvolvimento das sinapses indica que suas mutações podem interromper processos críticos de maturação neuronal, afetando a forma como o cérebro se organiza e responde a estímulos externos. Essa falha na organização neural pode estar diretamente relacionada às dificuldades de interação social e comunicação que definem o TEA (Iyshwarya *et al.*, 2022).

A síndrome de Rett, cuja característica clínica leva a uma condição semelhante ao TEA, como déficit na linguagem, dificuldade motora e repetição de comportamento, mostra-se também associada ao gene MECP2, mesmo gene associado ao transtorno. Este gene codifica uma proteína com função regulatória na expressão de outros genes, especialmente durante o desenvolvimento cerebral (Kong *et al.*, 2020). Mutações no MECP2 estão associadas não

apenas à Síndrome de Rett, mas também a uma forma mais atípica de TEA, caracterizada por sintomas mais graves e o aparecimento de convulsões em muitos casos (Kerche-Silva *et al.*, 2020).

Plasticidade neural é a capacidade do cérebro de modificar suas conexões sinápticas em resposta a novas informações, experiências ou lesões. Esse processo é essencial para o aprendizado e para a adaptação cognitiva ao ambiente. Em indivíduos com TEA, a plasticidade neural é frequentemente comprometida devido a mutações em genes como SHANK3, NRXN1 e MECP2 (Li e Pozzo-Miller, 2020). As disfunções nos genes mencionados podem levar a um aumento ou redução da plasticidade sináptica em diferentes regiões do cérebro, contribuindo para a variabilidade dos sintomas observados em indivíduos com TEA (Zhang *et al.*, 2024).

Além disso, a disfunção na plasticidade neural pode estar associada a um processamento sensorial atípico em indivíduos com TEA, que frequentemente apresentam hipersensibilidade ou hipossensibilidade a estímulos externos. A incapacidade de ajustar adequadamente a resposta do sistema nervoso central a esses estímulos pode resultar em comportamentos repetitivos ou em uma sobrecarga sensorial, fatores típicos observados em pessoas com o transtorno (Li e Pozzo-Miller, 2020).

3.3 FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS NO DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

O papel dos fatores genéticos, entre eles as mutações *de novo*, que ocorrem espontaneamente, em especial com o avanço da idade paterna são fatores que devem ser levados em consideração. Homens mais velhos tendem a apresentar maior número de mutações nos espermatozoides, o que pode aumentar o risco de alterações genéticas associadas ao autismo (Taylor *et al.*, 2020).

Durante a gestação, diversas exposições ambientais têm sido relacionadas ao aumento do risco de TEA. Infecções virais maternas, como as causadas por citomegalovírus ou pelo vírus da rubéola, são apontadas como gatilhos relevantes. Essas infecções podem provocar uma resposta inflamatória sistêmica, que ultrapassa a barreira placentária e interfere diretamente no processo de neurodesenvolvimento fetal, favorecendo alterações estruturais e funcionais no cérebro (Vieira, 2020).

Além das infecções, o uso de determinados medicamentos, o estresse materno crônico e o estado nutricional da gestante também têm sido estudados como variáveis que modulam a expressão genética por vias epigenéticas. Essas influências ambientais não alteram a sequência do DNA, mas afetam a maneira como os genes são ativados ou silenciados. Um dos mecanismos epigenéticos mais investigados nesse contexto é a metilação do DNA, que pode

comprometer a expressão de genes cruciais para o desenvolvimento neurológico (Cheroni *et al.*, 2020).

A exposição a poluentes ambientais, como metais pesados, pesticidas e partículas atmosféricas, representa outro fator de risco significativo. Essas substâncias podem atravessar a placenta e atuar como neurotoxinas, provocando estresse oxidativo e inflamação no tecido cerebral em desenvolvimento. Quando essa exposição ocorre em fetos com predisposição genética, o risco de manifestação do TEA pode ser amplificado de forma sinérgica (Masini *et al.*, 2020).

Pesquisas recentes sugerem que a combinação desses fatores ambientais com uma base genética predisponente é essencial para o entendimento do desenvolvimento do TEA. Essa perspectiva interacionista sustenta que não apenas a presença de mutações ou exposições ambientais isoladas, mas sim a sua interação dinâmica, é o que determina a maior ou menor probabilidade de manifestação do transtorno (Cheroni *et al.*, 2020).

Ainda que avanços significativos tenham sido alcançados na compreensão da etiologia do TEA, a heterogeneidade das manifestações clínicas e a multiplicidade de fatores envolvidos impõem desafios à delimitação de causas únicas. No entanto, a literatura atual converge para a ideia de que a fase gestacional é um período de extrema sensibilidade, no qual fatores externos, como infecções, poluentes, medicamentos, estresse e idade parental, interagem com o material genético do indivíduo, influenciando decisivamente o desenvolvimento neurológico e, por consequência, o risco de autismo (Leal *et al.*, 2024; Vieira, 2020; Masini *et al.*, 2020; Cheroni *et al.*, 2020).

4. CONCLUSÃO

Este estudo revisou e analisou os principais fatores genéticos e ambientais associados ao desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA), demonstrando que se trata de uma condição multifatorial, influenciada por uma complexa interação entre genes e ambiente. Mutações em genes como *SHANK3*, *NRXN1* e *MECP2* foram identificadas como fundamentais para a formação e manutenção das sinapses, desempenhando um papel central na plasticidade neural e no desenvolvimento neurológico. Essas mutações, especialmente as de novo, foram associadas a casos mais graves de TEA, sugerindo que sua presença pode amplificar os déficits cognitivos e comportamentais típicos do transtorno.

Além dos fatores genéticos, este trabalho destacou a relevância dos fatores ambientais, particularmente aqueles relacionados ao período gestacional. Infecções maternas, exposição a poluentes e a idade avançada dos pais foram identificados como elementos de risco que, ao interagirem com predisposições genéticas, aumentam a probabilidade de desenvolvimento do TEA. A revisão também trouxe à tona o papel da epigenética como um mecanismo importante

para entender como o ambiente pode modular a expressão gênica, explicando a variabilidade observada nos sintomas do transtorno.

Ao confrontar as diferentes perspectivas dos estudos revisados, ficou claro que, embora os fatores genéticos forneçam a base para a predisposição ao TEA, os fatores ambientais desempenham um papel modulador essencial. A epigenética emerge como um campo promissor para futuras investigações, permitindo uma compreensão mais profunda de como o ambiente intrauterino e os primeiros anos de vida influenciam a expressão de genes associados ao autismo.

Conclui-se que uma abordagem integrada, que considere tanto os aspectos genéticos quanto ambientais e epigenéticos, é necessária para avançar no diagnóstico e nas intervenções terapêuticas para o TEA. As descobertas apontam para a importância de políticas de saúde pública voltadas para a proteção do período gestacional, como a redução da exposição a poluentes e o controle de infecções, especialmente em populações geneticamente vulneráveis. Por fim, as pesquisas futuras devem continuar a explorar essas interações, com o objetivo de desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento do TEA, proporcionando uma melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados pelo transtorno e suas famílias.

Referências

1. RIBEIRO, Ana Clara Pinesso et al. Fatores etiológicos e riscos associados ao transtorno de espectro autista: revisão bibliográfica. **Jornal Paranaense de Pediatria**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2021.
2. FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz de et al. Possíveis fatores genéticos e fenotípicos que corroboram a gênese do Transtorno do Espectro Autista (TEA): uma revisão integrativa de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, 2022.
3. SANTOS, Antonio Ricardo Neto Brenda Darc; ROCHA, Diego da. Possíveis fatores genéticos e fenotípicos que corroboram a gênese do Transtorno do Espectro Autista (TEA). **Transtorno do espectro autista: concepção atual e multidisciplinar na saúde**, p. 132, 2022.
4. CABRAL, Patrícia Espanhol; LOURENÇO, Thábita Vicente. A suplementação por ácido fólico como causa do transtorno do espectro autista (TEA): Análise de evidências. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 7, n. 1, 2023.
5. PANDA, Prateek Kumar et al. Efficacy of oral folinic acid supplementation in children with autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 11, 2023.
6. KERCHE-SILVA, Leandra Ernst; CAMPAROTO, Marjori Leiva; RODRIGUES, Felipe Viegas. As alterações genéticas e a neurofisiologia do autismo. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 15, n. 1, p. 40-56, 2020.
7. IYSHWARYA, B. K.; VAJAGATHALI, M.; RAMAKRISHNAN, V. Investigation of genetic polymorphism in autism spectrum disorder: A pathogenesis of the neurodevelopmental disorder. **Advances in Neurodevelopmental Disorders**, v. 6, n. 2, p. 136-146, 2022.
8. ZHANG, Yuan et al. Key Synaptic Pathology in Autism Spectrum Disorder: Genetic Mechanisms and Recent Advances. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 23, n. 10, p. 184, 2024.
9. LI, Wei; POZZO-MILLER, Lucas. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. **Journal of neuroscience research**, v. 98, n. 11, p. 2130-2147, 2020.
10. TAYLOR, Mark J. et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. **JAMA psychiatry**, v. 77, n. 9, p. 936-943, 2020.
11. VIEIRA, Susimar Santos. Fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno do espectro autista. **Revista Enfermagem e Saúde Coletiva-REVESC**, v. 3, n. 1, p. 02-10, 2020.
12. CHERONI, Cristina; CAPORALE, Nicolò; TESTA, Giuseppe. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. **Molecular autism**, v. 11, n. 1, p. 69, 2020.
13. MASINI, Elena et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 8290, 2020.

14. LEAL, Julliana de Araújo Souza; COSTA, Joyce Pinheiro Leal; FIALHO, Eder Magalhães Silva. Fatores de risco durante o período gestacional para o desenvolvimento do autismo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 9, p. e17113-e17113, 2024.