




**NOVAS FRONTEIRAS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
INOVAÇÕES DIAGNÓSTICAS, ETIOLOGIA MULTIFATORIAL E ADAPTAÇÃO
FUNCIONAL**

**NEW FRONTIERS IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: DIAGNOSTIC
INNOVATIONS, MULTIFACTORIAL ETIOLOGY AND FUNCTIONAL
ADAPTATION**

**NUEVAS FRONTERAS EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA:
INNOVACIONES DIAGNÓSTICAS, ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL Y
ADAPTACIÓN FUNCIONAL**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n59-042>

Data de submissão: 17/03/2026

Data de publicação: 17/04/2026

José Elias Costa da Silveira

Médico pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - BH e residente de Pediatria pela Santa Casa de Misericórdia de Franca - SP
E-mail: joseeliascsilveira@gmail.com

Wanderson Roberto Mendonça Pereira

Graduando de Medicina
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: wanderson.pereira@sou.unifeb.edu.br

Nicole Morais Tardeli

Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: nicoletardeli@gmail.com

Isadora Ciarlo

Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: Isadoraciarlo145@gmail.com

Maria Eugênia Alves Martins de Araújo Tristão

Orientadora e Dra.

Médica Pediatra, Pós-graduada em Cuidados Paliativos Pediátricos, UTI Pediátrica e Neonatal e Nutrição Pediátrica, atuando como docente do curso de Medicina Universidade de Franca Instituição e na Pediatria na Santa Casa de Misericórdia de Franca
E-mail: Maria Eugênia_059@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Investigar o estado da arte do Transtorno do Espectro Autista (TEA), avaliando as inovações tecnológicas no diagnóstico precoce, a compreensão da sua etiologia multifatorial, o impacto clínico das comorbidades associadas e a transição do foco terapêutico para a adaptação funcional.

Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura focada em entender como as novas tecnologias e o olhar transdiagnóstico redefinem o manejo do TEA. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Como as inovações preditivas e o manejo integrado de comorbidades impactam o diagnóstico precoce e o prognóstico funcional no Transtorno do Espectro Autista?”. A amostra final foi composta por 23 artigos científicos publicados recentemente, analisados criticamente para a construção desta coletânea. **Resultados:** A análise demonstrou que o TEA é um continuum neurobiológico de etiologia complexa, onde a vulnerabilidade genética interage fortemente com fatores ambientais e epigenéticos. O diagnóstico precoce está sendo revolucionado por métodos objetivos, como algoritmos de Machine Learning e rastreamento ocular (eye-tracking), que identificam falhas nos circuitos de recompensa social antes da consolidação dos sintomas comportamentais. Além disso, verificou-se que comorbidades como deficiência intelectual, transtornos de ansiedade e distúrbios gastrointestinais são intrínsecas ao transtorno, exigindo uma abordagem de Medicina Personalizada. **Conclusão:** O sucesso clínico no TEA transcende a redução de comportamentos atípicos, sendo medido pela conquista de autonomia e habilidades de vida diária. Para que as inovações tecnológicas e diagnósticas atinjam seu pleno potencial, é imperativo o empoderamento do ecossistema familiar, o manejo do estresse parental e a redução de barreiras socioculturais, garantindo intervenções mais assertivas e melhor qualidade de vida na idade adulta.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro do Autismo. Diagnóstico Precoce. Adaptação Funcional. Inteligência Artificial. Medicina Personalizada.

ABSTRACT

Objective: To investigate the state of the art of Autism Spectrum Disorder (ASD), evaluating technological innovations in early diagnosis, the understanding of its multifactorial etiology, the clinical impact of associated comorbidities, and the transition of the therapeutic focus towards functional adaptation. **Methodology:** This is a systematic literature review focused on understanding how new technologies and a transdiagnostic approach redefine ASD management. The research was guided by the question: "How do predictive innovations and the integrated management of comorbidities impact early diagnosis and functional prognosis in Autism Spectrum Disorder?". The final sample consisted of 23 recently published scientific articles, critically analyzed for the construction of this collection. **Results:** The analysis demonstrated that ASD is a neurobiological continuum of complex etiology, where genetic vulnerability interacts strongly with environmental and epigenetic factors. Early diagnosis is being revolutionized by objective methods, such as Machine Learning algorithms and eye-tracking, which identify failures in social reward circuits before the consolidation of behavioral symptoms. Furthermore, it was found that comorbidities such as intellectual disability, anxiety disorders, and gastrointestinal disturbances are intrinsic to the disorder, requiring a Personalized Medicine approach. **Conclusion:** Clinical success in ASD transcends the reduction of atypical behaviors and is measured by the achievement of autonomy and activities of daily living. For technological and diagnostic innovations to reach their full potential, it is imperative to empower the family ecosystem, manage parental stress, and reduce sociocultural barriers, ensuring more assertive interventions and a better quality of life in adulthood.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Early Diagnosis. Functional Adaptation. Artificial Intelligence. Personalized Medicine.

RESUMEN

Objetivo: Investigar el estado actual del Trastorno del Espectro Autista (TEA), evaluando las innovaciones tecnológicas en el diagnóstico precoz, la comprensión de su etiología multifactorial, el impacto clínico de las comorbilidades asociadas y la transición de un enfoque terapéutico a la adaptación funcional. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática de la literatura centrada en comprender cómo las nuevas tecnologías y un enfoque transdiagnóstico redefinen el manejo del TEA. La investigación se guió por la pregunta: "¿Cómo influyen las innovaciones predictivas y el manejo integrado de las comorbilidades en el diagnóstico precoz y el pronóstico funcional del Trastorno del



Espectro Autista?". La muestra final consistió en 23 artículos científicos publicados recientemente, analizados críticamente para la elaboración de esta colección. Resultados: El análisis demostró que el TEA es un continuo neurobiológico de etiología compleja, donde la vulnerabilidad genética interactúa fuertemente con factores ambientales y epigenéticos. El diagnóstico precoz se está revolucionando gracias a métodos objetivos, como los algoritmos de aprendizaje automático y el seguimiento ocular, que identifican fallos en los circuitos de recompensa social antes de la consolidación de los síntomas conductuales. Además, se ha constatado que las comorbilidades como la discapacidad intelectual, los trastornos de ansiedad y los trastornos gastrointestinales son inherentes al trastorno, lo que exige un enfoque de medicina personalizada. Conclusión: El éxito clínico en el TEA trasciende la reducción de conductas atípicas y se mide por el logro de la autonomía y las habilidades para la vida diaria. Para que las innovaciones tecnológicas y diagnósticas alcancen su máximo potencial, es fundamental fortalecer el ecosistema familiar, gestionar el estrés parental y reducir las barreras socioculturales, garantizando así intervenciones más asertivas y una mejor calidad de vida en la edad adulta.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista. Diagnóstico Precoz. Adaptación Funcional. Inteligencia Artificial. Medicina Personalizada.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa um dos desafios mais complexos e prementes da neurociência e da prática pediátrica contemporâneas. Classicamente definido por déficits persistentes na comunicação social e pela presença de padrões de comportamento restritos e repetitivos, a compreensão científica da condição sofreu uma profunda transformação estrutural na última década. O transtorno deixou de ser categorizado como uma patologia estática e singular para ser reconhecido como um *continuum* de disfunção cerebral do neurodesenvolvimento, marcado por uma extrema heterogeneidade clínica, fenotípica e prognóstica (BLESSON; COHEN, 2020).

Apesar da consolidação de uma forte herdabilidade genética na base estrutural do transtorno, estimada em cerca de 80%, a etiologia do autismo afirma-se como multifatorial. A literatura recente evidencia que o genoma não atua de forma isolada, mas sim através de uma complexa interação com estressores ambientais, mecanismos epigenéticos e disfunções sistêmicas (como o eixo intestino-cérebro) durante janelas críticas do desenvolvimento intrauterino e pós-natal precoce (ALMANDIL et al., 2019). Esta intrincada rede etiológica reflete-se diretamente no principal entrave da gestão clínica do TEA: a detecção tardia. Historicamente, o diagnóstico dependia de forma exclusiva da consolidação clínica de atrasos de fala ou comportamentos atípicos evidentes, resultando na perda sistemática da janela de maior neuroplasticidade e maleabilidade sináptica da criança.

Diante desta lacuna, a urgência pelo diagnóstico precoce tem impulsionado uma revolução metodológica em duas frentes. Primeiramente, na adoção de um modelo de "vigilância ativa" clínica com a validação de ferramentas de triagem precisas, capazes de rastrear "sinais de alerta" subclínicos e motores no primeiro ano de vida (COELHO-MEDEIROS et al., 2019). Em segundo lugar, na superação da observação subjetiva através de inovações tecnológicas de precisão. O uso de algoritmos de *Machine Learning* integrados ao rastreamento ocular (*eye-tracking*) e a biomarcadores de neuroimagem tem proporcionado métricas quantificáveis que permitem antecipar o risco de desvios do desenvolvimento muito antes da manifestação comportamental explícita, até mesmo no período pré-natal (ACHENIE et al., 2019; CALY et al., 2021).

Além do desafio diagnóstico, a prática terapêutica também enfrenta uma quebra de paradigmas. A compreensão de que o TEA quase nunca se manifesta de forma isolada — mas frequentemente coexiste com comorbidades severas como deficiência intelectual, transtornos de ansiedade e distúrbios gastrointestinais (BURNS et al., 2023) — exige a migração de protocolos padronizados para uma autêntica Medicina Personalizada. Consequentemente, o objetivo último da intervenção foi redefinido: o foco terapêutico distanciou-se da supressão de características inerentes ao autismo e passou a mirar na conquista da Adaptação Funcional (HERVAS; ROMARÍS, 2019), um desfecho de autonomia e qualidade de vida indissociável da saúde mental do ecossistema familiar que cerca o paciente.

Neste contexto, a presente revisão sistemática tem como objetivo analisar de forma crítica e aprofundada o estado da arte do Transtorno do Espectro Autista. Busca-se investigar a eficácia do diagnóstico precoce e das tecnologias preditivas, delinear o papel da interação gene-ambiente na suscetibilidade ao transtorno e estabelecer como o manejo integrado das comorbidades e o suporte ao ecossistema familiar são determinantes fundamentais para o sucesso clínico e para a independência funcional do indivíduo a longo prazo.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que busca compreender as inovações nos métodos de triagem, a etiologia multifatorial, o impacto das comorbidades e o novo paradigma de adaptação funcional no Transtorno do Espectro Autista (TEA), com o objetivo de evidenciar como o diagnóstico precoce e personalizado transforma o prognóstico. Para o desenvolvimento dessa pesquisa, foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Como as inovações tecnológicas no diagnóstico precoce e o manejo integrado das comorbidades impactam a adaptação funcional e a qualidade de vida de indivíduos com transtorno do espectro autista?”.

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados cinco descritores principais em combinação com os termos booleanos “AND” e “OR”: *Autism Spectrum Disorder*, *Early Diagnosis*, *Machine Learning*, *Comorbidity* e *Prognosis*. A estratégia de busca avançada utilizada foi: ((“Autism Spectrum Disorder” OR “Autism”) AND (“Early Diagnosis” OR “Machine Learning”) AND (“Comorbidity” OR “Prognosis”). Desta busca inicial, foram encontrados 345 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2018 a 2024; disponibilizados na íntegra; e que abordassem centralmente as temáticas propostas para esta pesquisa (ferramentas de triagem, tecnologias preditivas, genética e desfechos funcionais). Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos em modelos animais sem tradução clínica e pesquisas que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas, foram encontrados um total de 345 artigos. Após a aplicação prévia dos filtros de idioma e ano, e a leitura criteriosa de títulos e resumos, foram pré-selecionados 58 artigos para avaliação detalhada. Com a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão mediante leitura na íntegra, foram selecionados e utilizados um total de **23 estudos** de alto impacto para compor a coletânea. Os dados extraídos destes 23 artigos basearam a construção dos resultados, sendo categorizados em cinco eixos de discussão estrutural: ferramentas de triagem, inovação tecnológica, etiologia, comorbidades e adaptação funcional familiar.

3 RESULTADOS

Quadro 1

Autor(es) e Ano	Eixo Temático	Principal Contribuição para a Revisão Sistemática
Coelho-Medeiros et al. (2019)	Triagem Precoce	Comprova a validade clínica do M-CHAT-R/F para identificar desvios subclínicos antes da consolidação dos critérios do DSM-5, defendendo a "vigilância ativa".
Taczala et al. (2021)	Sinais de Alerta	Destaca o atraso motor sutil em bebês (9 a 18 meses) como um biomarcador precoce essencial, frequentemente negligenciado em favor do atraso de linguagem.
Pickles et al. (2022)	Regressão Clínica	Demonstra que a regressão da linguagem e a perda de marcos adquiridos indicam trajetórias de comunicação distintas, exigindo monitoramento contínuo.
Achenie et al. (2019)	Inteligência Artificial	Evidência que algoritmos de <i>Machine Learning</i> reduzem drasticamente falsos positivos em triagens, otimizando questionários analógicos.
Girault & Piven (2020)	Neuroimagem	Revela assinaturas biológicas estruturais muito precoces, como a hiperexpansão da área superficial cortical no primeiro ano de vida.
Vacas et al. (2021)	<i>Eye-tracking</i>	Utiliza o rastreamento ocular para quantificar, em milissegundos, a preferência visual por imagens não sociais como forte preditor de disfunção no engajamento.
Pierce et al. (2023)	<i>Eye-tracking</i>	Valida a baixa atenção à "fala manhesa" (estilo lúdico e afetivo de fala) como um classificador diagnóstico objetivo de falha nos circuitos de recompensa social.
Caly et al. (2021)	Medicina Fetal	Aplica IA em dados de ultrassonografia pré-natal do terceiro trimestre (ex: comprimento do fêmur) para estratificar subpopulações de risco de TEA antes do nascimento.
Blesson & Cohen (2020)	Etiologia e Genética	Define o TEA como um continuum neurobiológico e reforça a herdabilidade de 80%, destacando a importância do sequenciamento de exoma para o aconselhamento.
Almandil et al. (2019)	Epigenética	Mapeia como estressores ambientais pré-natais (ácido valproico, estado imunológico materno e eixo intestino-cérebro) modulam a expressão do fenótipo autista.

Autor(es) e Ano	Eixo Temático	Principal Contribuição para a Revisão Sistemática
Burns et al. (2023)	Comorbidades	Quantifica a presença de condições coexistentes (como deficiência intelectual em 50% dos casos) como regras biológicas que ditam o prognóstico do paciente.
Guerrera et al. (2022)	Saúde Mental	Detalha a ansiedade severa no TEA não apenas como sintoma isolado, mas como propulsor de rigidez cognitiva e exacerbação de estereotípias.
Klinger, Cook & Dudley (2021)	Medicina Personalizada	Decreta a necessidade de abandonar protocolos padronizados, focando em intervenções exclusivas que ataquem os "gargalos" do desenvolvimento (ex: distúrbios do sono).
Hervas & Romarís (2019)	Adaptação Funcional	Redefine o sucesso terapêutico: abandona a lógica de "cura" de comportamentos e foca na independência e nas Habilidades de Vida Diária (HVD), desvinculadas do QI.
Baghdadli et al. (2019)	Ecosistema Familiar	Através do estudo ELENA, comprova que o manejo do estresse parental (evitar o esgotamento) é o maior preditor de generalização de habilidades e sucesso funcional.
Wei et al. (2022) / Yang et al. (2021)	Barreiras Macrossistêmicas	Aponta que a eficácia da inovação tecnológica depende diretamente do treinamento médico, da redução do estigma social e da estruturação das políticas de saúde.

Fonte: Tabela criada pelo proprio autor.

4 DISCUSSÃO

A convergência dos dados analisados revela que o Transtorno do Espectro Autista (TEA) não deve mais ser compreendido sob uma ótica puramente estática ou categórica, mas sim como um **continuum neurobiológico dinâmico**. Segundo Blesson e Cohen (2020), essa mudança de paradigma é sustentada pela alta heterogeneidade clínica, onde a disfunção cerebral do desenvolvimento se manifesta de formas distintas ao longo da maturação do indivíduo. A literatura aponta que essa variabilidade não é apenas fenotípica, mas decorre de uma arquitetura genética complexa, com uma herdabilidade estimada em 80%, porém modulada por variáveis ambientais e epigenéticas (ALMANDIL et al., 2019).

A centralidade do diagnóstico precoce no Transtorno do Espectro Autista (TEA) fundamenta-se na existência de uma "janela de oportunidade" crítica, situada predominantemente nos primeiros 24 meses de vida. Este período é caracterizado por um pico de plasticidade neuronal, onde os circuitos cerebrais são particularmente maleáveis a estímulos externos e intervenções terapêuticas. Atrasar a identificação do risco significa, na prática, perder o momento em que o cérebro possui maior capacidade de reorganização compensatória frente às disfunções do neurodesenvolvimento.

4.1 O M-CHAT-R/F COMO INSTRUMENTO DE VIGILÂNCIA ATIVA NA PRÁTICA PEDIÁTRICA

A identificação precoce do Transtorno do Espectro Autista (TEA) exige uma mudança estrutural na conduta médica primária, substituindo a abordagem passiva e defasada do "esperar para ver" (*wait and see*) pelo paradigma da "vigilância ativa". Neste contexto, a aplicação da *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up* (M-CHAT-R/F) transcende a finalidade de uma simples triagem populacional burocrática, consolidando-se como o pilar central do monitoramento neurobiológico na primeira infância (POSAR; VISCONTI, 2020).

Conforme demonstrado no estudo de validação conduzido por Coelho-Medeiros et al. (2019), o valor clínico primário desta ferramenta não reside em fornecer um diagnóstico definitivo, mas na sua alta sensibilidade e acurácia para rastrear desvios sutis na trajetória do desenvolvimento sociocomunicativo. A sua aplicação sistemática na janela crítica dos 16 aos 30 meses permite a detecção de atipicidades comportamentais durante a fase prodrômica do transtorno, muitas vezes antes mesmo da consolidação fenotípica exigida para o preenchimento formal dos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5).

O grande diferencial metodológico e analítico do M-CHAT-R/F, que o eleva acima de outras escalas de desenvolvimento, é a sua arquitetura em duas etapas, especificamente a inclusão do acompanhamento estruturado (*Follow-Up*). Historicamente, questionários baseados exclusivamente no autorrelato dos pais (*parent-report*) apresentam taxas elevadas de falsos positivos. Isso ocorre devido a vieses de interpretação familiar; por exemplo, pais podem interpretar erroneamente o ato de a criança tentar alcançar um objeto (protoimperativo) como o ato de apontar para compartilhar interesse (protodeclarativo), um marco social crucial frequentemente ausente no TEA (COELHO-MEDEIROS et al., 2019).

A etapa de *Follow-Up* atua exatamente como um mecanismo clínico refinador de especificidade. Quando a pontuação inicial indica risco moderado a alto, o profissional de saúde aplica uma entrevista semiestruturada baseada nos itens que falharam. Ao permitir que o médico explore detalhadamente as respostas parentais com exemplos práticos do cotidiano, o *Follow-Up* mitiga a subjetividade, converte a percepção da família em um marcador clínico objetivo de risco e reduz o encaminhamento desnecessário de crianças com desenvolvimento típico (COELHO-MEDEIROS et al., 2019).

Portanto, a incorporação do M-CHAT-R/F atende a uma premissa fundamental da medicina preventiva moderna: não se deve aguardar a falência da comunicação funcional para intervir. O rastreio estruturado garante que a sinalização de "bandeiras vermelhas" (*red flags*) resulte em um encaminhamento imediato para intervenções baseadas em evidências, aproveitando o período de

máxima plasticidade e proliferação sináptica do cérebro infantil para alterar significativamente a trajetória prognóstica da criança (POSAR; VISCONTI, 2020).

4.2 MARCADORES CLÍNICOS E A "RED FLAG" MOTORA

A análise técnica dos sinais de alerta (*red flags*) entre os 9 e 18 meses revela uma complexidade que vai além do isolamento social. A contribuição de Taczala et al. (2021) é disruptiva ao posicionar o atraso motor sutil como um biomarcador clínico precoce. Frequentemente, a atenção clínica foca exclusivamente na ausência de fala, porém, falhas no controle postural, hipotonia leve ou assimetrias na motricidade global podem ser os primeiros sinais de uma organização cerebral atípica.

Estes marcadores motores coexistem com preditores de alta especificidade no domínio da comunicação social:

1. Atenção Compartilhada: A incapacidade de seguir o apontar do cuidador ou de alternar o olhar entre um objeto e uma pessoa. É a base da conexão social e da aprendizagem por imitação.
2. Resposta ao Nome: A falha consistente em atender ao chamado (com 9 meses de idade) é um dos preditores mais robustos de risco para TEA.
3. Uso de Gestos: A ausência de gestos protodeclarativos (apontar para mostrar interesse) e protoimperativos (apontar para pedir algo) até os 12 meses.

4.3 REGRESSÃO DA LINGUAGEM E TRAJETÓRIAS DE DESENVOLVIMENTO

Um ponto crítico no monitoramento precoce, destacado por Pickles et al. (2022), é o fenômeno da regressão. Cerca de um terço das crianças com TEA apresenta uma perda de habilidades de linguagem ou sociais previamente adquiridas, geralmente entre os 15 e 24 meses.

Esta regressão não deve ser vista apenas como um "sintoma", mas como um marcador de uma trajetória de desenvolvimento distinta. Crianças que passam por processos regressivos frequentemente apresentam perfis neurobiológicos diferentes e podem necessitar de protocolos de intervenção mais intensivos e específicos. A vigilância, portanto, não pode ser um evento único (uma triagem pontual), mas um processo longitudinal. A detecção de uma perda de vocabulário ou do contato visual que já estava presente é uma emergência do neurodesenvolvimento que exige encaminhamento imediato para avaliação especializada, independentemente dos resultados de escalas de triagem anteriores.

A integração desses elementos — ferramentas validadas, observação de marcos motores e vigilância contra regressões — permite que o diagnóstico deixe de ser uma "sentença tardia" e passe a ser o ponto de partida para a otimização do potencial funcional do indivíduo através da intervenção precoce.

Inovação Tecnológica e Precisão Diagnóstica representa o que há de mais disruptivo na literatura atual, consolidando a transição de um modelo diagnóstico baseado puramente em observação

clínica para um modelo de biomarcadores objetivos e quantificáveis. Esta mudança não apenas reduz a subjetividade inerente ao avaliador, mas permite uma antecipação diagnóstica que desafia os limites do neurodesenvolvimento.

A aplicação de algoritmos de Aprendizado de Máquina (Machine Learning - ML), conforme discutido por Achenie et al. (2019), introduz uma capacidade analítica superior na interpretação de dados de triagem. Enquanto ferramentas tradicionais dependem de pontuações lineares, o ML identifica padrões não lineares e correlações sutis entre as respostas dos cuidadores. Essa precisão algorítmica é crucial para minimizar o erro humano e reduzir drasticamente a taxa de falsos positivos, permitindo que pediatras identifiquem crianças de alto risco com maior segurança, mesmo sem treinamento especializado em psiquiatria infantil.

O comportamento visual é, talvez, a janela mais transparente para os circuitos de recompensa social no autismo. Os estudos de Vacas et al. (2021) e Pierce et al. (2023) utilizam o *eye-tracking* para quantificar o interesse social em milissegundos.

- Preferência Visual: Crianças com TEA demonstram uma preferência estatisticamente significativa por imagens geométricas ou cenas não sociais em detrimento de rostos humanos.
- Atenção à Fala Manhesa: Pierce et al. (2023) revelam que a baixa atenção ao "manhês" — aquele estilo de fala melódico e afetivo usado pelos pais — serve como um classificador diagnóstico robusto. A falha em se sintonizar com esse estímulo auditivo e visual sugere uma disfunção precoce nos sistemas de engajamento social, permitindo a detecção do transtorno muito antes que atrasos de fala se tornem evidentes.

A inovação atinge seu ápice na neuroimagem estrutural. Girault e Piven (2020) descrevem uma trajetória biológica fascinante: o cérebro autista apresenta uma hiperexpansão da área superficial cortical já no primeiro ano de vida. Este fenômeno precede o crescimento excessivo do volume cerebral que ocorre no segundo ano, período em que os sintomas comportamentais começam a se consolidar. Essas descobertas comprovam que o autismo não "surge" aos dois anos, mas é o resultado de uma trajetória de crescimento acelerado que já possui assinaturas físicas detectáveis em bebês de alto risco meses antes do diagnóstico clínico.

A fronteira diagnóstica foi expandida para o período intrauterino por Caly et al. (2021). Ao aplicar ML a dados rotineiros de ultrassonografias do terceiro trimestre, os pesquisadores encontraram correlações entre medidas como o comprimento do fêmur e a frequência cardíaca fetal e o risco posterior de TEA. Embora ainda em campo de pesquisa, essa estratificação de risco pré-natal redefine o TEA como uma condição com raízes biológicas sistêmicas e muito precoces, abrindo caminho para o que poderá ser, no futuro, a intervenção preventista imediata após o nascimento.

Essa integração tecnológica — unindo inteligência artificial, rastreamento comportamental fino e neuroimagem avançada — permite que a medicina avance para um diagnóstico de precisão, onde a

intervenção é personalizada com base na biologia única da trajetória de desenvolvimento de cada criança.

4.4 A COMPLEXIDADE ETIOLÓGICA: O PARADIGMA DA INTERAÇÃO GENE-AMBIENTE

Apesar da crescente sofisticação tecnológica no diagnóstico, a etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA) permanece um dos maiores desafios da neurociência contemporânea devido à sua intrincada natureza multifatorial. A literatura consolida a visão de que o TEA não resulta de uma única falha biológica, mas de um modelo de "múltiplos hits", onde uma arquitetura genética vulnerável sofre a interferência de estressores ambientais durante janelas críticas do neurodesenvolvimento.

O consenso científico atual estabelece uma herdabilidade do TEA na ordem de aproximadamente 80%, posicionando a genética como o pilar central incontestável desta condição (BLESSON; COHEN, 2020). Contudo, a genética do autismo é caracterizada por uma extrema complexidade poligênica. Os avanços recentes no sequenciamento do exoma completo (WES) e nos microarranjos cromossômicos revolucionaram a compreensão etiológica ao permitirem a identificação de Variantes de Número de Cópias (CNVs) e mutações *de novo* (que não foram herdadas dos pais, mas ocorreram na formação dos gametas). A detecção dessas variantes raras confere uma precisão sem precedentes ao aconselhamento genético, fornecendo às famílias informações cruciais sobre o risco de recorrência em futuras gestações e apontando para vias biológicas específicas (como falhas na sinaptogênese e na transcrição cromatina) que guiarão as futuras terapias farmacológicas direcionadas.

4.5 A MODULAÇÃO EPIGENÉTICA: O GENOMA NÃO É UM DESTINO ABSOLUTO

Entretanto, a presença de uma mutação não garante a expressão clínica idêntica em todos os indivíduos. Almandil et al. (2019) trazem uma contribuição fundamental ao reforçar que o genoma atua como um "mapa de suscetibilidade", mas não como um destino irrevogável. A expressão do fenótipo autista — sua gravidade e suas comorbidades — é fortemente modulada por estressores ambientais pré-natais, que agem não alterando a sequência do DNA, mas através de mecanismos epigenéticos que ligam ou desligam genes específicos.

Esta interferência ambiental precoces opera através de três vias principais documentadas na literatura:

1. Teratogenicidade e Alteração Arquitetural: A exposição a agentes químicos durante a gestação é um fator de risco estabelecido. O ácido valproico (um anticonvulsivante) é amplamente citado não apenas como um risco estatístico, mas como um modelo de estudo biológico. Ele atua interferindo na migração neuronal e no fechamento do tubo neural no embrião, induzindo falhas estruturais que mimetizam a neuroanatomia atípica encontrada no TEA, comprovando a sensibilidade extrema do cérebro em desenvolvimento a insultos farmacológicos.

2. Mecanismos Epigenéticos e o Microambiente Uterino: A epigenética explica como o estilo de vida e a saúde dos pais se traduzem no neurodesenvolvimento do filho. O estresse oxidativo e o estado imunológico materno (como a Ativação Imunológica Materna, ou MIA) criam um ambiente uterino hostil. Quando a mãe sofre infecções severas ou possui doenças autoimunes, o excesso de citocinas inflamatórias pode atravessar a barreira placentária, alterando a proliferação e a diferenciação das células da micróglia no cérebro fetal. Somado a isso, a idade avançada dos pais (especialmente a idade paterna) é um motor epigenético e genético conhecido, pois aumenta exponencialmente a carga de mutações germinativas acumuladas com o envelhecimento, elevando o risco de o feto herdar novas variantes associadas ao transtorno.
3. Disfunção do Eixo Intestino-Cérebro: Uma das fronteiras mais inovadoras exploradas por Almandil et al. (2019) é o impacto sistêmico do microbioma. Estudos emergentes sugerem que a microbiota materna e a inflamação sistêmica não apenas afetam a saúde da mãe, mas modulam diretamente a formação do cérebro do feto. O desenvolvimento anômalo desse eixo bidirecional ajuda a explicar uma das maiores incógnitas clínicas do espectro: a razão pela qual uma proporção tão vasta de indivíduos com TEA apresenta, anos mais tarde, comorbidades gastrointestinais severas, inflamações crônicas e seletividade alimentar.

Em suma, a compreensão etiológica moderna do TEA exige um olhar integrativo. A biologia do autismo nasce na interseção exata entre a vulnerabilidade do código genético e o impacto silencioso do ambiente pré-natal, tornando imperativo que futuras intervenções terapêuticas e preventivas mirem não apenas na genética da criança, mas na saúde sistêmica materna e familiar desde antes da concepção.

4.6 A COMPLEXIDADE DAS COMORBIDADES E O PARADIGMA DA MEDICINA PERSONALIZADA

A literatura contemporânea desmistifica e afasta definitivamente o conceito de "autismo puro". Na realidade clínica, o Transtorno do Espectro Autista atua predominantemente como o núcleo de uma constelação complexa de condições sobrepostas. Conforme demonstrado por Burns et al. (2023), essas comorbidades não são ocorrências secundárias ou exceções estatísticas, mas sim componentes biológicos intrínsecos que, com frequência, ditam o grau de sofrimento do paciente e a trajetória do seu prognóstico de maneira mais contundente do que os próprios sintomas centrais do TEA.

O impacto destas condições coexistentes atinge múltiplas dimensões do desenvolvimento. A Deficiência Intelectual (DI), presente em aproximadamente 50% dos casos, atua como um dos moderadores mais potentes de resposta ao tratamento, limitando a capacidade do indivíduo de internalizar e generalizar estratégias cognitivas compensatórias.

No domínio psiquiátrico, Guerrero et al. (2022) lançam luz sobre a incidência avassaladora da ansiedade severa na população com autismo. É crucial notar que, no TEA, a ansiedade raramente se manifesta apenas como preocupação verbalizada; ela mascara-se clinicamente através do aumento da rigidez comportamental, na exacerbação violenta de estereotípias (crises de desregulação) e na extrema esquivia social. Este ciclo cria uma barreira impenetrável à participação na comunidade.

Além das questões neuropsiquiátricas, a presença de vulnerabilidades médicas crônicas — como a epilepsia e os distúrbios gastrointestinais — adiciona uma camada de urgência fisiológica. Indivíduos no espectro com severos déficits de comunicação muitas vezes não conseguem relatar o desconforto físico crônico causado por dores abdominais ou refluxo grave. Consequentemente, essa dor invisível é frequentemente externalizada na forma de comportamentos agressivos ou de automutilação, que correm o risco de ser erroneamente interpretados como "sintomas do autismo", quando na verdade são pedidos de socorro orgânicos.

Diante desta extrema heterogeneidade clínica, Klinger, Cook e Dudley (2021) decretam a falência dos protocolos de tratamento padronizados (*one-size-fits-all*). A presença estrutural de múltiplas condições exige a aplicação da Medicina Personalizada. Neste modelo, a equipe multidisciplinar deve abandonar a visão genérica do espectro para mapear a arquitetura sintomatológica única de cada indivíduo.

O grande desafio clínico da Medicina Personalizada é identificar, em cada estágio do desenvolvimento, qual comorbidade representa o verdadeiro "gargalo" do desenvolvimento. O raciocínio por trás disso é hierárquico: se o obstáculo principal não for removido, as terapias direcionadas ao núcleo do autismo falharão.

- O Gargalo Emocional: Se a ansiedade não for rigorosamente tratada (seja por meio de Terapia Cognitivo-Comportamental adaptada ou intervenção farmacológica), qualquer terapia de habilidades sociais será ineficaz. Um cérebro em estado crônico de luta ou fuga (*fight or flight*) é neurologicamente incapaz de processar o aprendizado social.
- O Gargalo Fisiológico: Da mesma forma, se distúrbios do sono persistirem — uma queixa prevalente em até 80% das crianças no espectro —, a estrutura de reabilitação entra em colapso. O sono de ondas lentas é o momento crítico para a plasticidade sináptica. Sem a consolidação do sono, a consolidação da memória e do aprendizado motor ou de linguagem adquiridos durante o dia de terapia são severamente comprometidos.

Portanto, a literatura consolida que o sucesso da intervenção no TEA moderno não reside apenas em tratar o autismo em si, mas em manejar de forma agressiva e personalizada o ecossistema de comorbidades que o cerca. Tratar o transtorno de base orgânica ou psiquiátrica é o pré-requisito inegociável para desbloquear o potencial cognitivo e adaptativo da criança.

4.7 ADAPTAÇÃO FUNCIONAL E O ECOSSISTEMA FAMILIAR: O NOVO PADRÃO DE DESFECHO CLÍNICO

A evolução na compreensão do Transtorno do Espectro Autista (TEA) culminou em uma mudança drástica na forma como a comunidade científica e clínica define o "sucesso terapêutico". Historicamente centrado na supressão de comportamentos atípicos (como estereotípias motoras) ou no treino massivo de respostas padronizadas, o objetivo primário da intervenção migrou de forma definitiva para o conceito de Adaptação Funcional.

Conforme postulado por Hervas e Romarís (2019), a métrica definitiva de prognóstico na vida adulta não é a "cura" ou a camuflagem dos traços autistas (*masking*), mas a conquista de autonomia. A literatura aponta para um fenômeno clínico paradoxal no TEA: o descolamento entre o Quociente de Inteligência (QI) e o comportamento adaptativo. Indivíduos com QI dentro ou acima da média frequentemente apresentam déficits severos em Habilidades de Vida Diária (HVD) — que incluem desde a higiene pessoal e o preparo de alimentos até a gestão financeira e o uso de transporte público.

A independência, portanto, não é um subproduto direto ou automático da capacidade cognitiva. Ela depende da função executiva e, sobretudo, da capacidade de generalização. Uma criança pode aprender uma habilidade social no ambiente estruturado de uma clínica, mas falhar em aplicá-la no ambiente caótico e ruidoso de um pátio escolar. O estudo longitudinal ELENA (BAGHDADLI et al., 2019) reforça que o prognóstico é uma construção ativa ao longo do tempo, focada em equipar o indivíduo com competências flexíveis que lhe permitam navegar socialmente e resolver problemas do cotidiano, lidando com a imprevisibilidade do mundo real.

Neste contexto de generalização e vivência diária, a literatura reposiciona a família: ela deixa de ser vista apenas como um "suporte" para ser compreendida como a variável moderadora central do tratamento. O desfecho funcional da criança está intrinsecamente ligado à saúde do seu ecossistema primário.

O Manejo do Estresse Parental surge como um dos maiores preditores de sucesso a longo prazo. Pais de crianças com TEA frequentemente relatam níveis de estresse crônico equivalentes aos de soldados em zonas de combate, impulsionados pela privação de sono, preocupações financeiras e luto pelas expectativas de desenvolvimento. O estudo de Baghdadli et al. (2019) deixa claro que cuidadores em estado de esgotamento (*burnout*) apresentam uma redução drástica na sua função executiva e resiliência emocional. Conseqüentemente, perdem a capacidade de implementar "estratégias naturalistas" — ou seja, perdem a energia necessária para transformar momentos rotineiros (como o banho ou o jantar) em oportunidades de ensino incidental. Sem a repetição diária mediada por cuidadores engajados, a evolução funcional do paciente estagna.

Finalmente, a análise não pode se restringir aos muros da casa; ela deve englobar as barreiras globais e socioculturais. Wei et al. (2022) e Yang et al. (2021) expandem essa visão ao demonstrarem



que o sucesso das tecnologias mais sofisticadas (como inteligência artificial ou rastreamento ocular) e o esforço das famílias colidem com a realidade do sistema de saúde e da sociedade.

O nível de conscientização dos profissionais de linha de frente (pediatras, professores, enfermeiros) e a redução do estigma social são determinantes de saúde. Em muitas culturas, o estigma associado ao transtorno do neurodesenvolvimento leva as famílias ao isolamento ou à negação, retardando a busca por intervenção precoce durante a janela crítica de neuroplasticidade. Além disso, a falta de treinamento dos profissionais frequentemente invalida as preocupações iniciais dos pais, criando barreiras institucionais ao diagnóstico.

Em suma, a literatura converge para uma verdade inegável: a inovação tecnológica no diagnóstico e o tratamento das comorbidades são etapas fundamentais, mas a verdadeira linha de chegada — uma vida adulta autônoma, digna e funcional — depende da construção de uma estrutura familiar psicologicamente amparada e de uma sociedade devidamente informada. Ganhos clínicos obtidos na terapia só se tornam habilidades de vida quando o ambiente ao redor da criança está preparado para sustentá-los.



REFERÊNCIAS

- ACHENIE, L. E. K. et al. A machine learning strategy for autism screening in toddlers. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 40, n. 5, p. 369-376, 2019.
- ALMANDIL, N. B. et al. Environmental and Genetic Factors in Autism Spectrum Disorders. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 658, 2019.
- BAGHDADLI, A. et al. Investigating the natural history and prognostic factors of ASD in children: the ELENA study protocol. **BMJ Open**, v. 9, e026285, 2019.
- BLESSON, A.; COHEN, J. S. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 2020.
- BURNS, J. et al. Comorbidades que afetam crianças com transtorno do espectro do autismo: uma revisão retrospectiva. **Children**, v. 10, n. 1414, 2023.
- CALY, H. et al. Machine learning analysis of pregnancy data enables early identification of a subpopulations of newborns with ASD. **Scientific Reports**, v. 11, n. 6877, 2021.
- COELHO-MEDEIROS, M. E. et al. Validação do M-CHAT-R/F como instrumento de triagem para detecção precoce em crianças com transtorno do espectro do autismo. **Revista Chilena de Pediatria**, v. 90, n. 5, p. 492-499, 2019.
- GIRAULT, J. B.; PIVEN, J. O neurodesenvolvimento do autismo desde a infância até a primeira infância. **Clinica de Neuroimagem**, v. 30, n. 1, p. 97-114, 2020.
- GUERRERA, S. et al. Ansiedade no Transtorno do Espectro Autista: Características Clínicas e o Papel da Família. **Brain Sciences**, v. 12, n. 1597, 2022.
- HERVAS, A.; ROMARÍS, P. Adaptação funcional e transtornos do espectro autista. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 79, supl. 1, p. 10-15, 2019.
- KLINGER, L. G.; COOK, M. L.; DUDLEY, K. M. Preditores e moderadores da eficácia do tratamento em crianças e adolescentes com TEA. **J. Clin Criança Adolescente Psicol.**, v. 50, n. 4, p. 517-524, 2021.
- PICKLES, A. et al. Preditores de regressão da linguagem e sua associação com o subsequente desenvolvimento da comunicação em crianças com autismo. **Jornal de Psicologia Infantil e Psiquiatria**, v. 63, n. 11, p. 1243-1251, 2022.
- PIERCE, K. et al. Nível de atenção à fala manhesa como um marcador precoce do TEA. **Rede JAMA Aberta**, v. 6, n. 2, 2023.
- TACZALA, J. et al. O valor preditivo dos 'sinais de alerta' como marcos do desenvolvimento psicomotor de bebês prematuros. **Anais de Medicina Agrícola e Ambiental**, v. 28, n. 1, p. 183-188, 2021.
- VACAS, J. et al. Preferência visual por imagens sociais versus não sociais em crianças com TEA: um estudo de rastreamento ocular. **PLoS ONE**, v. 16, n. 6, 2021.
- WEI, H. et al. Conscientização e conhecimento sobre o transtorno do espectro do autismo em China Ocidental. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 2022.



YANG, T. et al. Projeto Multicêntrico de Autismo Pré-escolar da China (CMPAP): Projeto e Metodologias. **Frontiers in Psychiatry**, 2021.