

CAUSALIDADE NO AUMENTO DE CASOS DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Causality of the increase in cases of Autism Spectrum Disorder

Lucas Kozlowski Bechepeche, Rômulo Emmanuel Malburg

Resumo:

Introdução: O primeiro relato do transtorno na comunidade científica foi em 1938, quando Leo Kanner publicou o artigo “Autistic disturbances of affective contact” que é considerado o primeiro relato do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na comunidade científica. Desde então o interesse e compreensão dessa condição vêm aumentando.

Objetivo: Investigar os fatores causais do aumento do número de casos de TEA.

Métodos: trata-se de uma revisão integrativa, sem limite temporal nas bases de dados BVS e PubMed, de artigos nacionais e internacionais em português, espanhol e inglês.

Resultados: Inúmeros fatores estão relacionados ao TEA, cada um trazendo sua contribuição, mas nenhum responsável pela maioria dos casos. **Conclusões:** As mudanças de hábitos de vida estão diretamente relacionadas aos fatores causadores de autismo, com aumento de exposição é possível traçar uma relação com o aumento do número de casos de TEA.

Descritores: TEA/Transtorno do espectro autista, Etiologia, Diagnóstico, Causas genéticas e Fatores ambientais.

Abstract:

The first description of this disorder in the scientific community was published in 1938, when Leo Kranner published the study “Autistic disturbances of affective contact” that is considered the first report of Autism Spectrum Disorder (ASD). Since then, the interest in comprehension of this condition is on the rise.

Objective: Investigate the causality of the increase in cases of autism spectrum disorder. **Methods:** this is integrative research, without time span, on the research databases of BVS and PubMed, of national and international papers, in Portuguese, English and Spanish.

Results: Many factors are related to ASD, each contributing in one way or another, but none towering above the others in importance in the development of ASD.

Conclusions: The changes in life habits are directly related to some causality factors of autism, with the increase in exposure it is possible to relate it to the increase in cases of ASD.

Keywords: ASD/Autism spectrum disorder, Etiology, Diagnosis, Genetic factors and environmental Factors.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato do transtorno na comunidade científica foi em 1938 pelo médico Leo Kanner (1) publicou o artigo “Autistic disturbances of affective contact” que é considerado o primeiro relato do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na comunidade científica. Desde então o interesse e compreensão dessa condição vêm aumentando, isso pode ser observado pelo aumento de publicações sobre o tema na última década como demonstrado em “Prevalência mundial do transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática e metanálise” (NORTE, 2017).

Se estima que 62 milhões de pessoas tenham autismo mundialmente e 2,7 milhões estimados de pessoas com TEA no Brasil, a estimativa é feita devido à falta de estudos e dados nacionais sobre o número de pessoas afetadas pela condição (Evangelho, 2021), de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a incidência e prevalência vem aumentando sendo uma prevalência combinada por 1000 crianças de 6.7 com intervalo de (4.5-9.9) entre as fontes disponíveis pelo CDC e incidência de 1 em 150 casos em 2000, uma incidência de 14.7 com intervalo de (5.7-21.9) e incidência de 1 em 68 casos em 2010 e prevalência de 23.0 com intervalo de (16.5-38.9) com incidência de 1 em 44 casos em 2018.

O autismo é uma condição muito estudada atualmente, e tem tido sua prevalência e incidência aumentando nas últimas décadas. O aumento supera a proporção esperada, mesmo levando em consideração o aumento da sensibilidade diagnóstica e aumento populacional. É de muito interesse da comunidade científica estudar e descobrir fatores que influenciam na incidência da doença, especialmente aqueles que vêm contribuindo para esse aumento ainda não compreendido na incidência (NORTE, 2017).

É muito importante que haja o diagnóstico do TEA o mais precoce possível, para que possa haver reabilitação e condicionamento mais efetivo dos problemas sociais, comportamentos e outros fatores associados ao transtorno, proporcionando uma melhor qualidade de vida para pessoas afetadas (REIS et al., 2019).

A etiologia é multifatorial, fatores genéticos têm tido enfoque em estudos mais recentes que buscam relação causal entre a presença de genes com a manifestação de TEA. A incidência de fatores ambientais também vem sendo muito estudada, a fim de estudar a possibilidade de relação entre a influência ambiental na manifestação de TEA. Além disso, a relação de fatores ambientais com fatores genéticos tem sido estudada em gêmeos procurando uma melhor compreensão da influência ambiental para manifestação de TEA. Especificidades dos riscos ambientais para o TEA ainda não são bem compreendidos, assim como a janela de tempo que há vulnerabilidade do neurodesenvolvimento (BOLTE et al., 2019).

Os fatores genéticos hereditários não eram bem compreendidos nas décadas de 1960 e 1970, havia ceticismo quanto à relação de fatores hereditários e a incidência de TEA. Já ao final da década de 70 e início da década 80 estudos apontam uma influência genética forte e heterogeneidade genética (RUTTER, 2000). Há centenas de genes associados a TEA, tanto comuns e raros quanto herdados e mutados, com relação com muitas outras condições neurológicas e psiquiátricas. Na prática clínica a utilização de evidências genéticas ainda é limitada, mas é útil na determinação etiológica em certos casos e estimativa de risco de ocorrência/recorrência. Apesar da herdabilidade estimada de 38% a 55% e 95% em alguns estudos, achados recentes com gêmeos e famílias sugerem um papel mais prevalente de fatores ambientais. (BOLTE et al., 2019).

Quanto a fatores ambientais, os fatores específicos não têm seus mecanismos bem compreendidos, mas há vários fatores atualmente sendo estudados, dos quais

vários já possuem uma correlação estatística significativa. Há vários grupos e subgrupos de fatores de risco, como: ambiente fetal, eventos perinatais e obstétricos, medicação, nutrição, exposição a substâncias tóxicas. É notável que o efeito de ácidos graxos e folato assim como outros fatores tidos como protetores não são atualmente tão estudados quanto outros (BOLTE et al., 2019).

Frente ao exposto, devido ao aumento da incidência de autismo, a escassez de dados nacionais, a etiologia multifatorial e ainda não compreendida de forma clara, a importância do diagnóstico e tratamento precoce é evidente a necessidade de mais estudos e revisões de literatura sobre o assunto, a fim de proporcionar uma maior compreensão quanto a etiologia, manifestação, influência genética e ambiental, o que aumenta a capacidade diagnóstica, favorecendo uma melhor qualidade de vida para pessoas afetadas. Assim, este artigo tem como objetivo investigar os fatores causais do aumento do número de casos de TEA

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias por meio de levantamento bibliográfico. Para o levantamento de artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “TEA/Transtorno do espectro autista”, “Etiologia”, “Diagnóstico”, “Causas genéticas” e “Fatores ambientais”.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol e artigos na íntegra que relatem estudos sobre os fatores causais do TEA e sua influência tanto sozinha quanto em conjunto para o desenvolvimento do transtorno.

A análise quanto e a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

a. Diagnóstico

Apesar do poder de detectar tendências temporais ser seriamente limitado com os dados disponíveis, existem evidências consideráveis de que mudanças nos critérios e práticas diagnósticas, disponibilidade de serviços e conhecimento, tanto profissional como público, sobre o TEA podem ser responsáveis pelo aumento da prevalência ao longo do tempo. (HILL et al., 2015).

Apesar do aumento da disponibilidade de serviços e da busca por assistência serem contribuidores prováveis para o aumento de diagnósticos, é importante enfatizar que não se pode excluir um aumento verdadeiro na prevalência de magnitude desconhecida. Especialmente, hábitos de vida maternos, produtos químicos, pesticidas e outras toxinas, assim como fatores como o aumento da idade materna e paterna, vitamina D e morbidades neonatais foram sugeridas como associadas ao desenvolvimento de transtornos no neurodesenvolvimento, em particular do TEA (ATLADOTTIR et al., 2014).

Novas ferramentas estão sendo desenvolvidas para a realização de comparações multinacionais e fornecimento de dados significativos para avaliar esta hipótese. (HILL et al., 2015).

b. Fatores genéticos

O TEA é uma condição que tem sua manifestação influenciada por diversos fatores, dentre eles um dos fatores mais estudados e com relação ao desenvolvimento de TEA são fatores genéticos. O componente genético aparenta ter um papel significativo no TEA. O risco genético se deriva de variantes genéticas mais comuns com uma contribuição menor de mutações de novo e na vulnerabilidade do raras variações herdadas. O modelo poligênico assume que várias variantes herdadas contribuem para o TEA, cada um com um pequeno efeito. (REIS et al., 2021).

Diversos estudos recentes têm como prioridade a identificação de genes e mutações específicas que tem influência no desenvolvimento de autismo. Alguns dos genes que quando sofrem mutações podem aumentar provocar o desenvolvimento de TEA são: STXBP1, KCNQ4, MYH14, GJB6, COL11A1, UBE3A, KATNAL2, HRA, SHANK3/PROSAP2. (NISAR et al., 2019).

Também se observa Associação entre genes que causam outras desordens genéticas e o aumento de incidência de TEA, como FMRI da síndrome do X frágil, PTEN da síndrome de hamatoma PTEN, TSCI da esclerose tuberosa, MECP2 da síndrome de Rett's, CHD7 da síndrome de CHARGE. (ZHANG et al., 2019).

Os mecanismos da manifestação fenotípica do TEA não são completamente compreendidos, mas há teorias com indícios que correlacionam essas anomalias genéticas supracitadas. A densidade pós-sináptica e um fator importante na transmissão e maturação de sinapses, alterações nesse sistema são uma das bases da etiologia de TEA, alterações nos genes envolvidos nesse processo podem alterar o desenvolvimento sináptico. A diminuição metilação de DNA também pode ser um fator que pode estar relacionado ao desenvolvimento de TEA devido a correlação entre expressão reduzida das proteínas BORA e BCL-2 em grupo com TEA quando comparado com grupo controle. (NISAR et al., 2019).

c. Interação ambiental e genética

Apesar das evidências da influência dos fatores genéticos na manifestação de TEA, ela não explica de forma satisfatória o desenvolvimento do TEA. Isso é demonstrado em estudos com gêmeos monozigóticos mostram casos de genótipos idênticos provocando manifestação da condição em um dos irmãos enquanto o outro não é afetado. Isso indicam que há fatores além dos genéticos que não elucidados que irão determinar a manifestação ou não do TEA. (LAURITSERN et al., 2001).

Esses fatores somados ao aumento de incidência de TEA sugerem que fatores ambientais são responsáveis pela manifestação dessa condição. Os fatores específicos que podem influenciar no desenvolvimento dessa condição não são totalmente elucidados, contudo há evidências que apontam para agentes específicos. (RONALD et al., 2011).

Alguns dos possíveis mecanismos das alterações que fatores ambientais na expressão de genes por meio de modificações epigenéticas que levam a remodelação de cromatina, conseqüentemente isso irá alterar a transcrição de DNA. (TSENG et al., 2022).

d. Principais fatores ambientais

Nas últimas décadas o aumento rápido no número de casos de TEA demonstrou que este não pode ser causado apenas por fatores genéticos. Portanto cientistas examinaram a relação entre a genética e ambiente, especialmente estudando o papel da epigenética na causa do TEA. Epigenética investiga como fatores ambientais e de estilo de vida alteram a expressão do DNA sem alteração da

sua sequência. Tais mudanças epigenéticas podem controlar quando, ou até se, um gene específico é ativado ou inativado numa célula ou organismo (ALHARTHI, Amani et al., 2022).

Os dados sobre o período de tempo em que certos fatores ambientais agem sobre a maternidade e aumentam a susceptibilidade ao TEA são mistos. Exposições como doenças maternas aparentam estar ligadas aos primeiros trimestres da gestação, enquanto outros como poluição do ar aparentam estar ligados a incidência do TEA quando ocorrem no terceiro trimestre. (SAXENA et al., 2020).

O desenvolvimento cerebral ocorre durante uma série de períodos sensíveis ao tempo quando a neuroplasticidade é aumentada. As idades de 2 e 4 anos são períodos susceptíveis à exposição a fatores neuro tóxicos. Esses períodos foram sugeridos como propensos a fatores de risco ambientais em estudos prévios. O segundo trimestre da gestação e os primeiros 2 anos de vida são caracterizados pelo processo proeminente de gêneses sinápticas, um momento crítico para o desenvolvimento, e consequentemente com mais risco de interferência de fatores ambientais. (KIM et al., 2022).

A grande variedade de variáveis estatisticamente significantes sugere que enquanto cada um desses fatores tem um papel pequeno no desenvolvimento de autismo, o seu efeito combinado pode ter consequências maiores. Não foi encontrada uma variável específica responsável por grande parte dos sintomas, portanto tais sintomas podem estar relacionadas à interação entre diferentes variáveis ambientais. (AMIRI et al., 2020).

Enquanto usamos o termo “ambientais”, reconhecemos que algumas variáveis, não ligadas diretamente ao DNA, são possivelmente relacionadas a fatores genéticos, como presença de psicopatologias nos pais contribuem para o desenvolvimento de psicopatologias na prole. (AMIRI et al., 2020).

O estudo concluiu que a exposição um número a considerável de variáveis predizem sintomatologia de TEA durante a infância, nenhum fator destacou-se sobre os outros, sugerindo que a interação entre esses fatores é associada ao desenvolvimento de TEA. (AMIRI et al., 2020).

Evidências crescentes apontam que fatores ambientais na infância aumentaram a probabilidade de desenvolvimento de TEA. Fatores como status socioeconômico, saúde materna durante a gestação, estresse materno, exposição a álcool pré-natal, exposição a poluentes atmosféricos, incluindo material particulado, tabagismo passivo, umidade e mofo no ambiente de convívio, depressão durante a gestação e tabagismo. Alguns desses fatores apresentando resposta dose dependente. (PHAM et al., 2022). (REIS et al., 2021). (KIM et al., 2019).

Compostos como pesticidas organoclorados, solventes, combustíveis e outros produtos químicos sintéticos tiveram seu uso aumentado significativamente nas últimas décadas, e podem ser ligados ao número crescente de alterações no neurodesenvolvimento, como o TEA. A maioria desses compostos é lipofílica e se depositam no tecido adiposo e de lá se espalham pelo corpo, agindo atrapalhando o sistema endócrino. (AMEN et al., 2022). (REIS et al., 2021). (KIM et al., 2019).

Tais compostos podem influenciar a produção da bainha de mielina, causando alterações encefálicas. (REIS et al., 2021).

Além disso, fatores como o uso de drogas, uso de medicações deletérias durante a gestação também estão associados. (REIS et al., 2021).

Uma relação que pode ser realizada é a de que diversos fatores ambientais podem ser agrupados como causadores de estresse oxidativo, que é um fator trazido como ligado ao desenvolvimento de TEA. Dentre eles temos poluição atmosférica e aquática, tabagismo ativo e passivo, exposição a pesticidas, alcoolismo, exposição a metais pesados como chumbo e mercúrio, dieta pobre em nutrientes e desnutrição,

sedentarismo, estresse emocional e depressão materna durante a gestação, períodos prolongados de febre, inflamação e infecções não tratadas, diabetes e doenças cardiovasculares não controladas e exposição a radiações e exposição a material particulado. Todos podendo ter relação com o desenvolvimento de TEA. (MODABBERNIA et al., 2017).

Existem outros possíveis fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento de TEA, porém pouco, ou não estudados, como a exposição a água clorada e fluoretada e outros aditivos dietéticos usados para tratamento ou prevenção de problemas de saúde pública sem uma devida avaliação das consequências do seu uso a longo prazo. (GUARIGLIA et al., 2011).

e. Dieta e microbiota

Os Humanos evoluíram em conjunto a um número massivo de microrganismos que colonizam praticamente todo o corpo. Esses microrganismos incluem bactérias, fungos, vírus e protozoários. A comunidade formada por eles é conhecida como microbiota. É acreditado que uma série de eventos de colonização intestinal ocorre durante o período pré-natal, corroborado pela presença de microrganismos na placenta, líquido amniótico e mecônio. Curiosamente os períodos significantes no desenvolvimento dessa microbiota coincidem com períodos de desenvolvimento encefálico. (ALHARTHI et al., 2022).

Notavelmente o desenvolvimento cerebral e a estabilização da microbiota intestinal ocorrem em paralelo na idade de 2 a 3 anos, a qual também é um período crucial para o início do TEA (SETTANNI et al., 2021).

É conhecida a interação bidirecional entre o SNC e o TGI, chamada de eixo microbiota-intestino-cérebro, que contribui para a homeostase neurológica e intestinal. Um prejuízo nesse sistema complexo pode promover, pelo menos parcialmente, a patogenicidade de doenças relacionadas ao sistema nervoso, tais como Parkinson, Alzheimer, depressão, ansiedade, síndrome do intestino irritável e, possivelmente TEA. (SETTANNI et al., 2021).

Vários estudos concluíram que pacientes com TEA e distúrbios do TGI apresentam alterações na microbiota intestinal. Ademais, técnicas independentes de cultura permitiram a descoberta de que alterações na composição da microbiota, especificamente a disbiose, pode estar associada ao TEA. Por exemplo, crianças com TEA apresentam uma abundância de espécies de clostrídios nas fezes, e crianças com um grau mais severo apresentam níveis aumentados de bacteroidetes e firmicutes. (SETTANNI et al., 2021).

Diversas evidências sugerem que a comunidade microbiana intestinal é diretamente responsável por iniciar modificações epigenéticas. Interações entre metabólitos bacterianos e fatores externos como antibióticos, nutrição e outros fatores ambientais podem modelar o epigenoma. Baseado nos achados mencionados, relacionados ao papel da epigenética no TEA, pode-se assumir que disbiose da microbiota intestinal nos períodos iniciais do desenvolvimento podem diretamente ativar ou inativar um gene. Nesse caso o uso excessivo de antibióticos pode afetar a diversidade da microbiota e ativar um gene específico do TEA. (ALHARTHI et al., 2022).

Apesar de diversos estudos demonstrarem que a microbiota em indivíduos com TEA ser diferente, a microbiota específica envolvida e seus efeitos no desenvolvimento e perpetuação de comportamentos relacionados ao TEA permanece amplamente desconhecida. (SAURMAN et al., 2020).

Estudos demonstrando a relação entre a microbiota intestinal e comportamentos sociais enfatizam o papel da microbiota na função cerebral. Estudos

combinando neuroimagem e o perfil dos microrganismos destacam a relação entre a microbiota e a estrutura e funcionalidade de áreas do encefálicas conhecidamente alteradas no TEA. O número e gama crescente de observações sugerem que funções cerebrais podem ser moduladas devido a alterações da microbiota por vias metabólicas e de sinalização. Particularmente a amígdala, giro singularado e insula, que são essenciais para cognição social e regulação emocional, recebem sinalização visceral aferente sabidamente apresentam processamento alterado no TEA. (CHERNIKOVA et al., 2021).

f. Vacinação

A vacinação se tornou um tema polêmico com relação ao autismo devido à alguns estudos que trouxeram a vacina como um potencial fator causador de autismo. Porém, com a realização de mais estudos, com populações maiores essa possibilidade vem sendo desconsiderada como um fator de importante para o desenvolvimento do TEA. (BORETTI et al., 2021).

Um fator relacionado às vacinas que tem sido discutido como real relação com o desenvolvimento de TEA e outros distúrbios do neurodesenvolvimento é um componente presente em diversas vacinas, o alumínio adjuvante, visto que altas doses de alumínio no organismo estão relacionadas a alterações do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). (BORETTI et al., 2021).

O alumínio como adjuvante em vacinas é um componente importante, pois aumenta a sua eficácia. Mundialmente a aplicação de vacinas em crianças vem aumentando, com baterias de injeções realizadas nos primeiros anos de vida. Isso pode estar relacionado a um aumento dos níveis de alumínio no organismo e uma possível intoxicação à longo prazo. Porém não existem estudos com a concentração de alumínio por peso corporal, e com populações e tempo o suficiente para confirmar essa relação. (BORETTI et al., 2021).

Outros estudos corroboram a relação entre intoxicação por alumínio e o atraso no desenvolvimento, neurotoxicidade, Alzheimer e outras condições degenerativas. Porém, nesses casos houve a exposição à altas doses e durante um período de tempo prolongado, associado a problemas na excreção. (PRINCIPI et al., 2018).

Um estudo trouxe a relação entre injeções subcutâneas de alumínio e a ativação de genes com biomarcadores do TEA, porém ele foi retraído pelos próprios autores devido a dados não confiáveis. Isso levanta a questão de que dados com implicações negativas tem maior impacto, mesmo que retratadas, um problema que ocorre em diversas outras áreas, as *fake news*. (PRINCIPI et al., 2018).

A bibliografia relativa à administração de vacinas com alumínio e o desenvolvimento de TEA demonstra falhas, visto que diversos estudos publicados são criticados, afirmando-se que fatores como dosagem, via de absorção e excreção, outras fontes como ingestão e inalação e questões anatômicas como a barreira hematocefálica são desconsiderados. (PRINCIPI et al., 2018).

Entretanto, bilhões de doses são foram aplicadas em crianças sem incidentes e com enormes vantagens quanto a prevenção de doenças infecciosas comuns e severas. Os casos em que houve reações ao alumínio pós administração de vacinas foram encontradas predisposições para o fato. (PRINCIPI et al., 2018).

Outro ponto questionado é a vacinação das mães na gestação durante o pré-natal, como a vacina DTP (difteria, tétano e coqueluche) e a sua possível correlação com o desenvolvimento do TEA. Com um estudo realizado com 81993 pares de mães e filhos não foi encontrada nenhuma relação entre a vacina durante a gestação e um risco aumentado de desenvolvimento de TEA. A ativação do sistema imune materno durante a gestação é especulada, e pesquisadores encontraram relação entre

infecções e períodos prolongados de febre e inflamação aumentando o risco de desenvolvimento de autismo. (BECERRA-CULQUI et al., 2018).

Em um estudo realizado por Uno, Yota et al, foram utilizadas populações variadas para tentar minimizar esse viés, utilizando o Maternal and Child care Handbook (MCH) e dados diagnósticos confiáveis foi encontrado que a prevalência de TEA não sofreu redução, mesmo após a retirada de algumas vacinas do calendário de vacinação na população japonesa. Ademais internacionalmente a prevalência de autismo permanece alta mesmo com a utilização de vacinas sem thimerosal e alumínio. (UNO et al., 2015).

Além disso, vários fatores genéticos e ambientais foram elucidados como potenciais desencadeadores de TEA com o passar do tempo, e vários estudos relacionados têm sido criticados se os casos de TEA associado a vacinas não apresentavam problemas de saúde ou histórico de doenças autoimunes. (UNO et al., 2015).

g. Fatores gestacionais

O desenvolvimento do feto no meio uterino é influenciado diversos fatores na gênese ou manifestação de diversas síndromes fetais e doenças congênitas. Entre esses fatores se destaca exposição a fármacos teratogênicos, uso de drogas, fatores genéticos. (CONNORS et al., 2008). O TEA é uma das condições influenciadas por diversos fatores pré-natais, certos fatores têm correlação com aumento de incidência do transtorno bem documentada, enquanto outros têm sido estudados. (CONNORS et al., 2008).

A relação entre idade paterna e materna avançadas e o aumento de incidência de autismo é estudada há mais de 5 décadas. O primeiro artigo a estudar a possível correlação entre idade materna avançada fator e incidência aumentada de TEA “Maternal age and infantile autism” foi publicado em 1980 (GILLBERG et al., 1980).

Christopher Gillberg conclui que há uma tendencia de aumento de incidência de TEA nos filhos de mulheres de idade avançada, apesar de observar que a população analisada tem amostragem muito pequena para determinar conclusões definitivas. Também se estima que mulheres com ou acima de 35 anos tem chance de ter um filho com TEA aproximadamente nove vezes maior que em mulheres com menos de 30 anos. (GILLBERG et al., 1980).

Os achados de Gilberg foram corroborados por diversos outros trabalhos como (MERIKANGAS et al., 2017). (DURKIN et al., 2008). Que possuem uma amostragem maior e comprovam correlação entre idades materna e paterna avançada incidência aumentada de TEA na prole.

Um dos mecanismos correlacionados ao aumento de incidência de desordens psiquiátricas são mutações de novo, que são mais prevalentes em pais com idade avançada (CROW et al., 1997).

Por isso se especulava que o aumento de incidência de TEA em filhos de pessoas com idade mais avançada estava associado a mutações de novo, contudo, os achados publicados por (GRATTEN al., 2016). demonstram que a maioria dos casos de doenças psiquiátricas não são correlacionados com mutações de novo, sendo estas responsáveis por menos de 20% dos casos.

h. Parto pré-termo

A prematuridade é correlacionada a diversos problemas no neurodesenvolvimento como atraso do desenvolvimento, problemas cognitivos, problemas motores, maior risco de problemas comportamentais e outros. Algumas

das síndromes apresentam incidência maior em correlacionada com crianças que tiveram parto prematuro são: depressão, ansiedade, personalidade antissocial, déficit de atenção e hiperatividade e autismo. (HEE CHUNG et al., 2020).

A maior incidência de TEA em grupos que tiveram parto pré-termo pode ser observada no estudo (YOU et al., 2019). que compara 102 filhos que tiveram parto prematuro com 153 filhos de gravidez sem essa intercorrência, nesse estudo os achados sugerem correlação entre parto pré-termo e aumento de incidência de TEA.

Os mecanismos que causam o aumento de incidência nessa condição não são conhecidos, mas se especula que desregulações epigenéticas relacionadas a prematuridade (FITZGERALD et al., 2018).

i. Diabetes gestacional

Diabetes gestacional ocorre em aproximadamente 7% de todas as gestações, na maioria dos fetos e recém-nascidos não irão ter sequelas neurológicas devido ao período intrauterino sob exposição à condição. Contudo há evidências que indicam que a diabetes gestacional pode alterar o desenvolvimento do sistema nervoso e provocar sequelas cognitivas a longo prazo na prole de mulheres acometidas. (PERNA, Robert et al., 2015).

j. Ácido fólico

A suplementação de ácido fólico é recomendada para gestantes principalmente para evitar desenvolvimento de defeitos de fechamento do tubo neural nas primeiras semanas de gravidez. (WIERZEJSKA et al., 2020).

Se observa benefícios claros quando se compara a incidência de patologias na prole de gestantes que realizaram suplementação com a população que não realizou. (LEVINE et al., 2018).

Contudo, atualmente especula-se uma relação entre suplementação excessiva de ácido fólico e o aumento de incidência (CASTRO et al., 2016).

Entretanto não há evidências ou literatura que apresentam indícios robustos corroborando ou contestando essa teoria. Isso ocorre porque a grande maioria dos estudos que anualizam o efeito do ácido fólico comparam os efeitos que usaram ácido fólico com grupos sem suplementação.

k. Saúde mental materna e o uso de antidepressivos

A saúde mental materna é um fator muito importante no desenvolvimento da neurológico da prole, filhos de mães possuem condições psiquiátricas como esquizofrenia, ansiedade, depressão apresentam maior incidência de desenvolvimento de condições psiquiátricas como autismo. Também se especula que a exposição a estresse durante a gravidez pode afetar a expressão de genes de forma irreversível, podendo aumentar a incidência de condições como TEA. (STYLES, Meghan et al., 2020).

Há evidências como estudos com irmãos com e sem exposição a antidepressivos no meio intrauterino que demonstram que essa exposição pode causar efeitos adversos durante a gravidez, sendo um deles o TEA. (BESAG, Frank M. C. et al., 2023). A relação entre exposição a antidepressivos e ao aumento de incidência de TEA foi validado por (MATHEW, Sheena et al., 2022); contudo não foi possível comprovar causalidade devido à falta de aumento de risco substancial quando o grupo não exposto é ajustado para covariáveis.

CONCLUSÕES

Com base nos dados colhidos é observado que inúmeros fatores genéticos, ambientais e psicossociais estão relacionados ao desenvolvimento de TEA, porém, nenhum deles explica o aumento de prevalência por completo. A maioria desses fatores age em conjunto com outros fatores, sendo difícil traçar uma causalidade única e isolada para o desenvolvimento de TEA.

Apesar do crescente número de estudos sobre o TEA e suas causas, ainda é um tema muito obscuro, carecendo de estudos controlados, combinados e com populações maiores, além de que os fatores descobertos até o momento não explicam 100% dos casos.

A partir dos dados colhidos, é possível traçar algumas conclusões a respeito do aumento do número de casos de TEA. A grande maioria dos fatores envolvidos apresenta alguma correlação com mudança de hábitos de vida nas últimas décadas, como a concentração de trabalho, moradia e fontes de poluição nos grandes centros, mudança de hábitos alimentares favorecendo alimentos processados e ultraprocessados, exposição a poluentes hídricos e atmosféricos, uso muitas vezes irresponsável de antibióticos, mudanças no mercado de trabalho, que permitem mulheres trabalharem mais e por mais tempo, a gestação mais tardia escolhida por casais após atingirem estabilidade financeira, acesso à mídia e informações sobre o TEA e seu diagnóstico entre outros.

Dessa forma, fatores genéticos, ambientais e biopsicossociais em alteração constante são a mais provável causa do aumento do número de casos de autismo nos últimos anos. Essa área ainda carece de estudos com populações grandes, com fatores ambientais de exposição constante como a fluoração e cloração da água potável e exposição cada vez mais precoce às telas, como celulares, tablets e televisores além de acesso mais fácil e barato à testagem genética para rastreio e pesquisa genética e epigenética dos fatores causais do TEA.

REFERÊNCIAS

- ALHARTHI, Amani; ALHAZMI, Safiah; ALBURAE, Najla; *et al.* The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1363, 2022.
- ALSAGOB, Maysoon; COLAK, Dilek; KAYA, Namik. Genetics of autism spectrum disorder: an update on copy number variations leading to autism in the next generation sequencing era. **Discovery Medicine**, v. 19, n. 106, p. 367–379, 2015.
- AMEN, Nabgha-E.; EQANI, Syed Ali Musstjab Akber Shah; BILAL, Khawar; *et al.* Molecularly tracing of children exposure pathways to environmental organic pollutants and the Autism Spectrum Disorder Risk. **Environ Pollut**, p. 120381–120381, 2022. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120381>>. Acesso em: 15 maio 2023.
- AMIRI, Masoud; LAMBALLAIS, Sander; GEENJAAR, Eloy; *et al.* Environment-Wide Association Study (Eⁿ WAS) of Prenatal and Perinatal Factors Associated With Autistic Traits: A Population-Based Study. **Autism Res**, p. 1582–1600, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540497>>. Acesso em: 15 maio 2023.
- ATLADOTTIR, Hjördís O.; GYLLENBERG, David; LANGRIDGE, Amanda; *et al.* The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. **European Child & Adolescent Psychiatry**,

v. 24, n. 2, p. 173–183, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00787-014-0553-8>>. Acesso em: 15 maio 2023.

BECERRA-CULQUI, Tracy A.; GETAHUN, Darios; CHIU, Vicki; *et al.* Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-0120>>. Acesso em: 15 maio 2023.

BESAG, Frank M. C.; VASEY, Michael J. Should Antidepressants be Avoided in Pregnancy? **Drug Safety**, v. 46, n. 1, p. 1–17, 2023.

BORETTI, Alberto. Reviewing the association between aluminum adjuvants in the vaccines and autism spectrum disorder. **J Trace Elem Med Biol**, p. 126764–126764, 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126764>>. Acesso em: 15 maio 2023.

CASTRO, Kamila; KLEIN, Luciana Da Silveira; BARONIO, Diego; *et al.* Folic acid and autism: What do we know? **Nutritional Neuroscience**, v. 19, n. 7, p. 310–317, 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830514Y.0000000142>>. Acesso em: 15 maio 2023.

CHERNIKOVA, Michelle A.; FLORES, Genesis D.; KILROY, Emily; *et al.* The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4497, 2021.

CONNORS, Susan L.; LEVITT, Pat; MATTHEWS, Stephen G.; *et al.* Fetal mechanisms in neurodevelopmental disorders. **Pediatric Neurology**, v. 38, n. 3, p. 163–176, 2008.

CROW, James F. The high spontaneous mutation rate: Is it a health risk? **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 16, p. 8380, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33757/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

DOI, Hirokazu; FUJISAWA, Takashi X.; IWANAGA, Ryoichiro; *et al.* Association between single nucleotide polymorphisms in estrogen receptor 1/2 genes and symptomatic severity of autism spectrum disorder. **Research in Developmental Disabilities**, v. 82, p. 20–26, 2018.

DURKIN, Maureen S.; MAENNER, Matthew J.; NEWSCHAFFER, Craig J.; *et al.* Advanced Parental Age and the Risk of Autism Spectrum Disorder. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 11, p. 1268–1276, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638544/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

EVANGELHO, Victor Gustavo Oliveira *et al.* Autismo no Brasil: uma revisão sobre estudos em neurogenética. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-20, 2021.

FITZGERALD, Eamon; BOARDMAN, James P.; DRAKE, Amanda J. Preterm Birth and the Risk of Neurodevelopmental Disorders - Is There a Role for Epigenetic Dysregulation? **Current Genomics**, v. 19, n. 7, p. 507–521, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158617/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

GILLBERG, Christopher. Maternal age and infantile autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 10, n. 3, p. 293–297, 1980. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02408288>>. Acesso em: 15 maio 2023.

GRATTEN, Jacob; WRAY, Naomi R.; PEYROT, Wouter J.; *et al.* Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations. **Nature Genetics**, v. 48, n. 7, p. 718–724, 2016.

GUARIGLIA, Sara Rose; JENKINS, Edmund C.; CHADMAN, Kathryn K.; *et al.* Chlorination byproducts induce gender specific autistic-like behaviors in CD-1 mice. **NeuroToxicology**, v. 32, n. 5, p. 545–553, 2011. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X11001161>>. Acesso em: 15 maio 2023.

HEE CHUNG, Estefani; CHOU, Jesse; BROWN, Kelly A. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. **Translational Pediatrics**, v. 9, n. Suppl 1, p. S3–S8, 2020.

IJOMONE, Omamuyovwi M.; OLUNG, Nzube F.; AKINGBADE, Grace T.; *et al.* Environmental influence on neurodevelopmental disorders: Potential association of heavy metal exposure and autism. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 62, p. 126638, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946672X20302030>>. Acesso em: 15 maio 2023.

KANNER, Leo. Autistic disturbances of affective contact. *Autistic Disturbances Of Affective Contact*. Nova Iorque, p. 217-250. out. 1943.

KIM, Johanna Inhyang; KIM, Bung-Nyung; LEE, Young Ah; *et al.* The mediating role of the gut microbiome in the association between ambient air pollution and autistic traits. **Int J Hyg Environ Health**, p. 114047–114047, 2022. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114047>>. Acesso em: 15 maio 2023.

KIM, Jong Yeob; SON, Min Ji; SON, Chei Yun; *et al.* Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. **Lancet Psychiatry**, p. 590–600, 2019. Disponível em: <[https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30181-6](https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30181-6)>. Acesso em: 15 maio 2023.

KRIGSMAN, Arthur; WALKER, Stephen J. Gastrointestinal disease in children with autism spectrum disorders: Etiology or consequence?. **World Journal of Psychiatry**, v. 11, n. 9, p. 605, 2021.

LAURITSEN, M.; EWALD, H. The genetics of autism: The genetics of autism. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 103, n. 6, p. 411–427, 2001. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0447.2001.00086.x>>. Acesso em: 15 maio 2023.

LEVINE, Stephen Z.; KODESH, Arad; VIKTORIN, Alexander; *et al.* Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 176–184, 2018.

LIN, Li-Zi; ZHAN, Xiao-Ling; JIN, Chu-Yao; *et al.* The epidemiological evidence linking exposure to ambient particulate matter with neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. **Environmental Research**, v. 209, p. 112876, 2022.

LUDVIGSSON, Jonas F.; WINELL, Henric; SANDIN, Sven; *et al.* Maternal Influenza A(H1N1) Immunization During Pregnancy and Risk for Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Cohort Study. **Ann Intern Med**, p. 597–604, 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.7326/M20-0167>>. Acesso em: 15 maio 2023.

MALTMAN, Nell; FRIEDMAN, Laura; LORANG, Emily; *et al.* Brief Report: Linguistic Mazes and Perseverations in School-Age Boys with Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorder and Relationships with Maternal Maze Use. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 52, n. 2, p. 897–907, 2022.

MATHEW, Sheena; BICHENAPALLY, Sumahitha; KHACHATRYAN, Vahe; *et al.* Role of Serotonergic Antidepressants in the Development of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. **Cureus**, v. 14, n. 8, p. e28505, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9514805/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

MERIKANGAS, Alison K.; CALKINS, Monica E.; BILKER, Warren B.; *et al.* Parental Age and Offspring Psychopathology in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 5, p. 391–400, 2017. Disponível em: 15 maio 2023.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5458772/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

MODABBERNIA, Amirhossein; VELTHORST, Eva; REICHENBERG, Abraham. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. **Molecular Autism**, v. 8, p. 13, 2017.

NERI DE SOUZA REIS, Viviane; TAHIRA, Ana Carolina; DAGUANO GASTALDI, Vinícius; *et al.* Environmental Influences Measured by Epigenetic Clock and Vulnerability Components at Birth Impact Clinical ASD Heterogeneity. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467464/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

NISAR, Sabah; HASHEM, Sheema; BHAT, Ajaz A.; *et al.* Association of genes with phenotype in autism spectrum disorder. **Aging**, v. 11, n. 22, p. 10742–10770, 2019.

NORTE, Douglas Mollerke. **PREVALÊNCIA MUNDIAL DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**. 2017. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

PERNA, Robert; LOUGHAN, Ashlee R.; LE, Jessica; *et al.* Gestational Diabetes: Long-Term Central Nervous System Developmental and Cognitive Sequelae. **Applied Neuropsychology: Child**, v. 4, n. 3, p. 217–220, 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21622965.2013.874951>>. Acesso em: 15 maio 2023.

PHAM, Cindy; SYMEONIDES, Christos; O'HELY, Martin; *et al.* Early life environmental factors associated with autism spectrum disorder symptoms in children at age 2 years: A birth cohort study. **Autism**, p. 1864–1881, 2022. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1177/13623613211068223>>. Acesso em: 15 maio 2023.

PONSONBY, Anne-Louise; SYMEONIDES, Christos; SAFFERY, Richard; *et al.* Prenatal phthalate exposure, oxidative stress-related genetic vulnerability and early life neurodevelopment: A birth cohort study. **Neurotoxicology**, p. 20–28, 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2020.05.006>>. Acesso em: 15 maio 2023.

PRESMANES HILL, Alison; ZUCKERMAN, Katharine; FOMBONNE, Eric. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *In*: ROBINSON-AGRAMONTE, Maria De Los Angeles (Org.). **Translational Approaches to Autism Spectrum Disorder**. Cham: Springer International Publishing, 2015, p. 13–38. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-16321-5_2>. Acesso em: 15 maio 2023.

PRINCIPI, Nicola; ESPOSITO, Susanna. Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem? **Vaccine**, p. 5825–5831, 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.036>>. Acesso em: 15 maio 2023.

RAGHAVAN, Ramkripa; FALLIN, M. Daniele; WANG, Xiaobin. Maternal plasma folate, vitamin B12 levels and multivitamin supplementation during pregnancy and risk of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. **The FASEB Journal**, v. 30, p. 151.6-151.6, 2016.

Reis, S. T., & Lenza, N. (2019). A Importância de um diagnóstico precoce do autismo para um tratamento mais eficaz: uma revisão da literatura. *Revista Atenas Higeia*, 2(1), 1 - 7. Recuperado de <http://atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/19>

RONALD, Angelica; HOEKSTRA, Rosa A. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. 3, p. 255–274, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.31159>>. Acesso em: 15 maio 2023.

RUSSELL, Ginny et al. Time trends in autism diagnosis over 20 years: a UK population-based cohort study. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, 2021.

RUTTER, Michael. Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. **Journal of abnormal child psychology**, v. 28, n. 1, p. 3-14, 2000.

SAFER, Daniel J. Is ADHD really increasing in youth?. **Journal of attention disorders**, v. 22, n. 2, p. 107-115, 2018.

SAURMAN, Virginia; MARGOLIS, Kara G.; LUNA, Ruth Ann. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 65, n. 3, p. 818–828, 2020.

SAXENA, Roheeni; BABADI, Melika; NAMVARHAGHIGHI, Hasti; *et al.* Role of environmental factors and epigenetics in autism spectrum disorders. **Prog Mol Biol Transl Sci**, p. 35–60, 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.05.002>>. Acesso em: 15 maio 2023.

SAYAL, Kapil et al. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. **The Lancet Psychiatry**, v. 5, n. 2, p. 175-186, 2018.

SETTANNI, Carlo Romano; BIBBÒ, Stefano; IANIRO, Gianluca; *et al.* Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 6, p. 599–622, 2021.

SITU, Mingjing; HU, Xiao; CAI, Jia; *et al.* [Behavioral phenotypes of autism spectrum disorder patients and their parents]. **Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi = Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi = Chinese Journal of Medical Genetics**, v. 32, n. 6, p. 797–800, 2015.

STYLES, Meghan; ALSHARSHANI, Dalal; SAMARA, Muthana; *et al.* Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 25, n. 9, p. 1682–1717, 2020.

TSENG, Chieh-En Jane; MCDOUGLE, Christopher J.; HOOKER, Jacob M.; *et al.* Epigenetics of Autism Spectrum Disorder: Histone Deacetylases. **Biological Psychiatry**, v. 91, n. 11, p. 922–933, 2022. (Cortical Structural and Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder). Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322321018321>>. Acesso em: 15 maio 2023.

UNO, Yota; UCHIYAMA, Tokio; KUROSAWA, Michiko; *et al.* Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. **Vaccine**, p. 2511–6, 2015. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.036>>. Acesso em: 15 maio 2023.

VOLK, Heather E. et al. Considering Toxic Chemicals in the Etiology of Autism. **Pediatrics**, v. 149, n. 1, 2022.

WANG, Chengzhong; GENG, Hua; LIU, Weidong; *et al.* Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. **Medicine**, v. 96, n. 18, p. e6696, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419910/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

WIERZEJSKA, Regina; WOJDA, Barbara. Folic acid supplementation in pregnancy and prevention of fetal neural tube defects. **Przegląd Epidemiologiczny**, v. 74, n. 2, p. 362–369, 2020.

WIŚNIEWIECKA-KOWALNIK, Barbara; NOWAKOWSKA, Beata Anna. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. **Journal of Applied Genetics**, v. 60, n. 1, p. 37–47, 2019.

YOU, Jia; SHAMSI, Bilal Haider; HAO, Mei-chen; *et al.* A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. **BMC Neurology**, v. 19, p. 108, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542031/>>. Acesso em: 15 maio 2023.

ZHANG, Xi-Cheng; SHU, Li-Qi; ZHAO, Xing-Sen; *et al.* Autism spectrum disorders: autistic phenotypes and complicated mechanisms. **World journal of pediatrics: WJP**, v. 15, n. 1, p. 17–25, 2019.