

Associação da exposição a poluentes ambientais e transtorno do espectro do autismo (TEA): uma revisão

Association of exposure to environmental pollutants and autism spectrum disorder (ASD): a review

José Valdilânio Virgulino Procópio¹

Rafaella dos Anjos Neves²

Samuel Henrique Viana de Sousa Ribeiro³

Yulle Moraes Gomes⁴

Iasmin Moraes Pierote⁵

Juan Carlos Oliveira Santos⁶

Isabela Carvalho Simões Coelho⁷

Maria Lidivânia Batista Gomes⁸

Luanna Nayara Calixto de Araújo⁹

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por desenvolvimento atípico, por deficiências persistentes e compreendem uma ampla gama de condições que afetam a comunicação social e o comportamento de um indivíduo. Embora a genética seja um fator de risco importante, evidências crescentes sugerem que fatores ambientais e interações gene-ambiente contribuem para a etiologia do distúrbio. Portanto, o estudo tem como objetivo avaliar a correlação entre a exposição a poluentes ambientais e a predisposição para desenvolvimento de autismo. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na base de dado eletrônica da PubMed, onde foram utilizados os descritores com o respectivo operador booleano: “Autistic Disorder” AND “Environmental Pollutants”, com estudos dos últimos cinco anos. Foram selecionados 07 artigos para compor esta revisão, destes três (42,9%) foram publicados no ano de 2021, seis (85,7%) tem como desenho de estudo do tipo coorte e três foram conduzidos nos Estados Unidos (42,9%). Os estudos revisados variaram em relação às variáveis constitucionais e ambientais, mas foi possível destacar os efeitos negativos da poluição do ar, PFAS, ftalatos e inseticida relacionado ao TEA. Há uma necessidade premente de avançar de forma rápida e eficiente para entender as influências ambientais no autismo, a fim de responder às questões regulatórias atuais e informar os esforços de tratamento e prevenção, essas particularidades permitem que conclusões mais fortes sejam tiradas sobre os perigos representados por poluentes ambientais.

Palavras-chave: Autismo; TEA; Poluentes Ambientais.

ABSTRACT: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by atypical development, persistent impairments and comprises a wide range of conditions that affect an individual's social communication and behavior. Although genetics is an important risk factor, increasing evidence suggests that

¹ Curso de Bacharelado em Medicina – UniSM;

² Curso de Bacharelado em Medicina – Unisul;

³ Curso de Bacharelado em Medicina – Unifacid Idomed;

⁴ Curso de Bacharelado em Medicina – Unifacid Idomed;

⁵ Curso de Bacharelado em Medicina – Unifacid Idomed;

⁶ Curso de Bacharelado em Medicina – Unifacid Idomed;

⁷ Curso de Bacharelado em Medicina – Centro Universitário de Belo Horizonte;

⁸ Curso de Bacharelado em Medicina – UniSM;

⁹ Curso de Bacharelado em Enfermagem – UFCG.

environmental factors and gene-environment interactions contribute to the etiology of the disorder. Therefore, the study aims to evaluate the correlation between exposure to environmental pollutants and the predisposition to develop autism. This is an integrative literature review, in the electronic database of PubMed, where the descriptors with the respective Boolean operator were used: “Autistic Disorder” AND “Environmental Pollutants”, with studies from the last five years. 07 articles were selected to compose this review, of these three (42.9%) were published in the year 2021, six (85.7%) have a cohort study design and three were conducted in the United States (42.9 %). The reviewed studies varied in relation to constitutional and environmental variables, but it was possible to highlight the negative effects of air pollution, PFAS, phthalates and insecticide related to ASD. There is a pressing need to move quickly and efficiently to understand environmental influences on autism in order to answer current regulatory questions and inform treatment and prevention efforts, these particulars allow stronger conclusions to be drawn about the dangers posed by environmental pollutants.

Key-words: Autism; ASD; Environmental pollutants.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por desenvolvimento atípico, por deficiências persistentes e compreendem uma ampla gama de condições que afetam a comunicação social e o comportamento de um indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais caracteriza o autismo em três critérios de diagnósticos: i) déficits persistentes na comunicação social e interação social em múltiplos contextos; ii) padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades; e iii) a presença de sintomas no período inicial do desenvolvimento, embora possam não se tornar aparentes até que as demandas sociais excedam as capacidades do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O autismo pode ter impactos profundos na vida pessoal, familiar, profissional, social e econômicos; e podem predispor o cuidador a conflitos (HONG et al., 2016; JONES; BREMER; LLOYD, 2016). Estudos epidemiológicos atuais revelaram um aumento da prevalência de TEA nas duas décadas anteriores (BAIO, 2018). Só nos Estados Unidos, os custos associados ao autismo são estimados em 11,5 - 60,9 bilhões de dólares anualmente devido principalmente a cuidados médicos, educação especial e perda de produtividade dos pais (BUESCHER et al. 2014; LAVELLE et al. 2014).

Estima-se que a TEA apresenta com maior frequência em meninos do que em meninas, com uma razão de 3 (meninos) para 1 (menina) (LOOMES; HULL.; MANDY, 2017). De acordo com estimativas do Autism and Developmental Disabilities Network (CDC's), a prevalência atual é de 1 em cada 44 crianças nos Estados Unidos (MAENNER et al., 2021), enquanto nos últimos anos, a prevalência na Europa aumentou rapidamente, devido a uma maior conscientização sobre o autismo e, portanto, uma maior probabilidade de a

condição ser diagnosticada (CHIAROTTI; VENEROSI, 2020), enquanto no Brasil os dados ainda permanecem escassos (PAULA; BELISÁSIO FILHO; TEIXEIRA, 2016).

Embora a genética seja um fator de risco importante, ela não explicaria o aumento dramático na prevalência durante esse período, nem as mudanças nos critérios diagnósticos (HERTZ-PICCIOTTO; DELWICHE, 2009; HERTZ-PICCIOTTO et al., 2018; KING; BEARMAN, 2009). Evidências crescentes sugerem que fatores ambientais e interações gene-ambiente contribuem para a etiologia do distúrbio (FRAZIER et al., 2014; HALLMAYER et al., 2011). Alguns genes relacionados ao autismo podem ser alvo de poluentes ambientais, incluindo pesticidas, metais pesados, bisfenol A (BPA), ftalatos e muitos outros produtos químicos em alimentos, cosméticos ou produtos domésticos (CARTER; BLIZARD, 2016). Além disso, evidências sugerem que o diagnóstico de autismo está associado a variantes em genes envolvidos na eliminação de produtos químicos tóxicos do corpo, o que potencialmente resulta em uma maior carga corporal de produtos químicos tóxicos (ROSSIGNOL et al., 2014).

Portanto, o estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa onde avaliou a correlação entre a exposição a poluentes ambientais e a predisposição para desenvolvimento de autismo. Sabe-se que compreender essa correlação de fatores oferece uma oportunidade de intervenção e redução de tais exposições.

METODOLOGIA

O estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, descritiva e exploratória, com abordagem qualitativa. Esta revisão, possibilita a combinação de dados da literatura oriundas de estudos que utilizam diversas metodologias (FERREIRA et al., 2019). Segundo Ercole, Melo e Alcoforado (2014) esse tipo de revisão é denominada integrativa porque apresenta informações mais amplas sobre um assunto/problema, permitindo a inclusão de dados qualitativos e/ou quantitativos, apresentando obrigatoriamente método.

O estudo de revisão integrativa se baseia em seis fases de construção propostas por Souza, Silva e Carvalho (2010): 1. Pergunta norteadora; 2. Busca ou amostragem na literatura; 3. Coleta de dados; 4. Análise crítica dos estudos incluídos; 5. Discussão dos resultados; 6. Apresentação da revisão integrativa. Na etapa inicial, definiu-se a pergunta central: “Existe relação entre a exposição a poluentes ambientais e o desenvolvimento de autismo?”.

Os artigos utilizados nesta revisão foram selecionados por meio de um levantamento de periódicos com evidência científica em Março de 2023 na base de dado eletrônica da PubMed. Para a construção da estratégia, foram utilizados os seguintes descritores com o respectivo operador booleano: “Autistic Disorder” AND “Environmental Pollutants”.

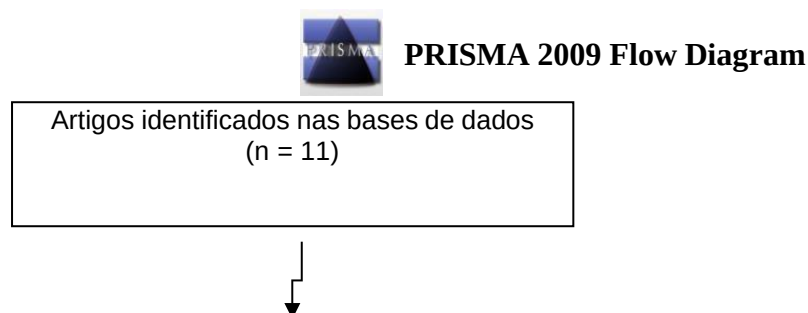
Nessa perspectiva, fizeram parte dessa pesquisa, materiais que atenderam aos seguintes parâmetros: artigos originais, gratuitos, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol. Em contrapartida foram excluídos: estudos duplicados, margem temporal superior a cinco anos de publicação, falta de correlação com a pergunta de pesquisa.

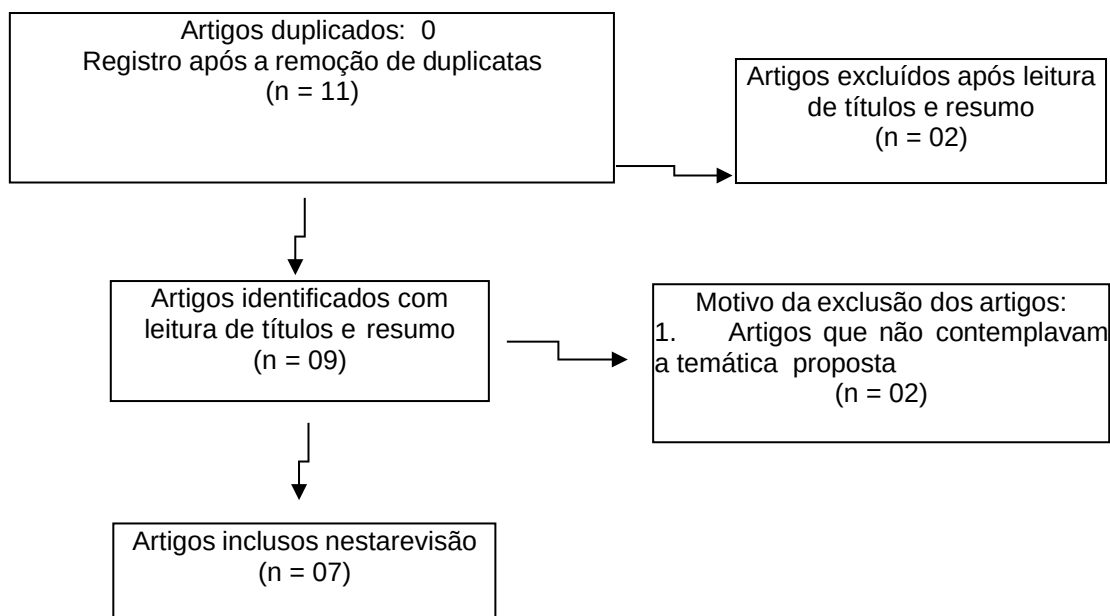
Por meio dos passos descritos anteriormente e com a implementação do fluxograma Prisma – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (MOHER et al., 2009), obteve-se a amostra de materiais científicos elegíveis para avaliação. Nesse ínterim, e para facilitar a exposição dos artigos, foi construído um quadro bibliométrico, contendo as informações: ano, autor/es, base de dados, objetivo geral e principais achados. Os estudos selecionados foram lidos e analisados, utilizando a literatura especializada para a construção de diálogos e inferências sobre o tema, no intuito de fortalecer as discussões.

RESULTADOS

A busca em todas as bases de dados identificou 11 artigos. Foram excluídos 02 artigos após a leitura dos títulos e posteriormente, 9 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo excluído 02 pela não correspondência com o tema, restando 07 estudos para amostra final, a figura 1 sistematiza o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos com base na metodologia, Sousa, PB, Brasil, 2023





Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

No Quadro 1, apresentam-se os artigos que constituem o corpus desta revisão integrativa. Destacou-se o ano de publicação, autoria, título do artigo, objetivo, tipo de estudo, país que foi conduzido e principais resultados encontrados.

Quadro 1: Caracterização dos estudos quanto ao ano, autoria, títulos, objetivo, tipo de estudo, país que foi conduzido e principais resultados. Sousa, PB, Brasil, 2023.

ESTUDO/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	PAÍS	PRINCIPAIS RESULTADOS
FLANAG A et al., 2023	Exposição à poluição do ar ambiente local e específica durante a gravidez e autismo em crianças: um estudo de coorte do sul da Suécia	Investigar a exposição ambiental local e específica da fonte durante a gravidez e suas associações com o autismo infantil.	Coorte	Suécia	A exposição à poluição do ar durante a gravidez pode estar associada a um risco aumentado de autismo infantil. Além disso, essas descobertas sugerem que as emissões produzidas localmente, tanto da queima residencial de madeira quanto de fontes relacionadas ao tráfego rodoviário contribuem para essa associação.
KIM et al., 2022	O papel mediador do microbiota intestinal na associação entre poluição do ar ambiente e traços autistas	Investigar se o MP com um diâmetro aerodinâmico $\leq 10\mu\text{m}$ (PM_{10}) e a exposição ao dióxido de nitrogênio (NO_2) afetam os traços autistas através do microbioma intestinal.	Coorte	Coreia do Sul	A exposição ao PM_{10} e possivelmente ao NO_2 durante o início da gravidez pode afetar os traços autistas aos 6 anos de idade através da alteração da abundância de Proteobacteria.

OH et al., 2022	Exposição infantil a substâncias per e polifluoroalquil e neurodesenvolvimento no estudo de caso-controle CHARGE	Examinamos se as concentrações de PFAS na infância estão associadas a um diagnóstico de TEA, atraso no desenvolvimento e outras preocupações iniciais no desenvolvimento.	Caso-controle	Estados Unidos	Os PFOA, PFHpA e uma mistura de PFAS na infância foram associados ao aumento das chances de TEA, enquanto o PFUnDA foi associado à diminuição das chances de TEA.
KIM et al., 2021	Associação da exposição aos ftalatos com traços autistas em crianças	Investigar a associação da exposição aos ftalatos durante o período pré-natal e na infância com traços autistas ao longo do tempo.	Coorte	Coreia do Sul	Um aumento de 2,7 vezes nos níveis de metabólitos de di-(2-etil-hexil) ftalato, mono-(2-etil-5-hidroxihexil) ftalato (MEHHP) e mono-(2-etil-5-oxohexil) ftalato (MEOHP) durante a gravidez foi associada a escores SCQ aumentados em 4 anos.
PATTI et al., 2021	Exposição Gestacional a Ftalatos e Pontuações de Responsividade Social em Crianças Usando Regressão Quantílica: Os Estudos EARLI e HOME	Investigar os efeitos distributivos nas associações entre a exposição gestacional a ftalatos e comportamentos relacionados ao TEA.	Coorte	Estados Unidos	Os resultados sugerem que as associações entre as concentrações de ftalatos e as pontuações SRS podem ser mais fortes em indivíduos com pontuações SRS mais altas.

DAY et al., 2021	Misturas de ftalatos na gravidez, traços autistas e resultados comportamentais adversos na infância	Avaliar associações cumulativas entre misturas pré-natais de ftalatos e comportamentos infantis, incluindo modificação do efeito por tempo de exposição e sexo da criança.	Coorte	Estados Unidos	Os resultados sugerem associações adversas cumulativas entre misturas pré-natais de ftalatos e múltiplas facetas do comportamento infantil.
BROWN et al., 2018	Associação de níveis de inseticida materno com autismo em descendentes de uma coorte de nascimento nacional	Testar se os níveis maternos elevados de poluentes orgânicos persistentes estão associados ao autismo entre os filhos.	Coorte	Finlândia	Fornecem a primeira evidência baseada em biomarcadores de que a exposição materna a inseticidas está associada ao autismo entre os filhos.
MP: material particulado; PFAS: Substâncias per e polifluoroalquil; PFHpA: ácido perfluoroheptanóico PFOA: ácido perfluorooctanóico; PFUnDA: ácido perfluoroundecanóico; SRS: Escala de Responsividade Social; TEA: Transtorno do Espectro Autista.					

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

Dos 7 (100%) artigos analisados, três (42,9%) foram publicados no ano de 2021, dois (28,6%) foram publicados no ano de 2022 e um (14,3%) nos anos de 2023 e 2018. Quanto ao desenho dos estudos incluídos, destaca-se do tipo coorte (85,7%), com seis estudos e um do tipo casos-controle (14,3%). Dos sete estudos, três foram conduzidos nos Estados Unidos (42,9%), dois na Coreia do Sul (28,6%), um na Suécia e Finlândia (14,3%), cada. Os resultados desses estudos podem ou não ser generalizáveis para a população em geral, dada a variabilidade na exposição a produtos químicos ambientais em diferentes localizações geográficas e durante diferentes períodos de tempo.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, estudos avaliaram o efeito adverso da exposição à poluição do ar e sua associação com TEA, no qual produziram resultados concordantes, destacando os efeitos deletérios (KIM et al., 2022; FLANAGA et al., 2023). Um estudo do tipo coorte incluindo 170 pares de mães e filhos, avaliando a níveis de exposição a PM₁₀ e NO₂ durante a gravidez, realizado por Kim et al. (2022) mostrou que o perfil da microbiota, especificamente Proteobacteria no nível do filo, que efeitos de mediação de 25,1% e 16,5% nas associações entre exposição PM₁₀ e NO₂ no primeiro trimestre, respectivamente, e traços autistas em crianças. Essas descobertas sugerem um mecanismo plausível subjacente à relação entre a poluição do ar e o TEA e acrescentam evidências à literatura existente sobre o eixo intestino-cérebro sugerido no TEA. Corroborando com esta pesquisa, Flanaga e colaboradores (2023) realizou um estudo na Suécia e foram observadas associações positiva entre a exposição a quase todas as fontes locais de PM_{2.5} investigadas.

Outro tipo de estudo abordado nos estudos foi com poluentes orgânicos persistentes, os mesmos são compostos orgânicos halogenados lipofílicos e incluem o inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT), bem como seu metabólito p,p'-diclorodifenil dicloroetileno (p,p'-DDE) e bifenilos policlorados (PCBs) (BAIO et al., 2018). A exposição materna a poluentes orgânicos persistentes tem sido associada a resultados transtornos neurocognitivos na infância, um estudo da Finlândia avaliou 778 pares através de um estudo de coorte, onde avaliou o soro materno durante o pré-natal, e para os níveis de p,p'-DDE, foi encontrado que os níveis maternos de p,p'-DDE foram significativamente aumentados em mães de casos com autismo em comparação com mães de controles sem autismo e ainda mais altos ao TEA e à deficiência intelectual (BROWN et al., 2018).

Outro poluente ambiental analisando nesta revisão foram as substâncias per e polifluoroalquil (PFAS). Os PFAS são um grupo de produtos químicos fluorados sintéticos que têm sido usados em uma variedade de produtos de consumo, incluindo painéis antiaderentes, materiais de embalagem de alimentos, tratamentos de tecidos e carpetes e espumas de combate a incêndios, desde a década de 1950 (ATSDR, 2021).

Neste estudo de caso-controle, foi examinado as concentrações de PFAS em amostras de soro de crianças coletadas de 2 a 5 anos de idade e se estavam associadas a chances aumentadas de TEA, atraso no desenvolvimento (DD) e outras preocupações iniciais (OEC), bem como habilidades cognitivas e adaptativas reduzidas. A PFOA na infância foi associada ao aumento das chances de TEA e DD, e a PFHpA foi associada ao aumento das chances de TEA. PFOA e PFHpA também foram associados a pontuações reduzidas em funções cognitivas e adaptativas e, adicionalmente, PFPeA foi associado a pontuações de função

adaptativa mais baixas. No entanto, PFuNDA foi associado com chances diminuídas de TEA e DD e pontuações mais altas em habilidades cognitivas e adaptativas (OH et al., 2022).

Os ftalatos são outra classe de produtos químicos citados nos estudos, no qual apresentam propriedades de desregulação endócrina (ZOTA et al., 2014). Três estudos abordados sugerem que as exposições aos ftalatos estão associadas ao TEA ou associados a seus traços. Em um estudo de coorte envolvendo 501 pares mãe/filho, seus resultados mostram pontuações Escala de Responsividade Social (SRS) aumentadas em crianças do sexo masculino e feminino, que foram positivamente associadas à exposição ao ftalato durante a gestação (DAY et al., 2021). O que corrobora com os achados de Kim et al. (2021) que avaliou cinco metabólitos de ftalato foram medidos durante a gravidez intermediária e acompanhamento de crianças com idades de 4, 6 e 8 anos totalizando 547 pares mãe-filho; e Patti et al. (2021) que avaliou 9 metabólitos de ftalato em concentrações urinárias de ftalatos durante a gravidez e acompanhamento de crianças com idades 3 a 8 anos.

CONCLUSÃO

Apesar das pesquisas esteja crescendo rapidamente, ainda existe um déficit de variabilidade no desenho, na condução do estudo e que abranja multicêntricos nas exposições investigadas e nos resultados avaliados. As conclusões se concentram em recomendações para orientar o desenvolvimento de melhores práticas em epidemiologia e toxicologia, incluindo maior harmonização entre esses campos de pesquisa para identificar de forma mais rápida e eficiente os produtos químicos preocupantes.

Há uma necessidade premente de avançar de forma rápida e eficiente para entender as influências ambientais no autismo, a fim de responder às questões regulatórias atuais e informar os esforços de tratamento e prevenção, essas particularidades permitem que conclusões mais fortes sejam tiradas sobre os perigos representados por poluentes ambientais.

Por fim, os estudos revisados variaram em relação às variáveis constitucionais e ambientais, mas foi possível destacar os efeitos negativos da poluição do ar, PFAS, ftalatos e inseticida relacionado ao TEA. Variação de idade das crianças e a diversidade de testes, biomarcadores de exposição e modelos estatísticos indicam que nenhum poluente específico pode prever alterações do neurodesenvolvimento, no entanto, as exposições pré-natais podem levar a déficits no neurodesenvolvimento na infância.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, p. 5; 2013.

BAIO, J. et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 67, n. 6, p. 1, 2018.

BROWN, A. S. et al. Association of maternal insecticide levels with autism in offspring from a national birth cohort. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 11, p. 1094-1101, 2018.
BUESCHER, A. V. S et al. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. **JAMA pediatrics**, v. 168, n. 8, p. 721-728, 2014.

CARTER, C. J.; BLIZARD, R. A. Autism genes are selectively targeted by environmental pollutants including pesticides, heavy metals, bisphenol A, phthalates and many others in food, cosmetics or household products. **Neurochemistry international**, v. 101, p. 83-109, 2016.

CHIAROTTI, F.; VENEROSI, A. Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014. **Brain sciences**, v. 10, n. 5, p. 274, 2020.
DAY, D. B. et al. Phthalate mixtures in pregnancy, autistic traits, and adverse childhood behavioral outcomes. *Environment international*, v. 147, p. 106330, 2021.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S. de; ALCOFORADO, C. Integrative review versus systematic review. **Rev Min Enferm**, v. 18, n. 1, p. 9–12, 2014.

FERREIRA, L.; BARBOSA, J. S. D. A.; ESPOSTI, C. D. D.; CRUZ, M. M. D. Educação permanente em saúde na atenção primária: uma revisão integrativa da literatura. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 120, p. 223-239, 2019.

FLANAGAN, E. et al. Exposure to local, source-specific ambient air pollution during pregnancy and autism in children: a cohort study from southern Sweden. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 3848, 2023.

FRAZIER, T. W. et al. A twin study of heritable and shared environmental contributions to autism. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 44, p. 2013-2025, 2014.

HALLMAYER, J. et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. **Archives of general psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1095-1102, 2011.

HERTZ-PICCIOTTO, I.; DELWICHE, L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 20, n. 1, p. 84, 2009.

HERTZ-PICCIOTTO, I.; SCHMIDT, R. J.; KRAKOWIAK, P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. **Autism Research**, v. 11, n. 4, p. 554-586, 2018.

HONG, J. et al. Factors associated with subjective quality of life of adults with autism spectrum disorder: Self-report versus maternal reports. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 46, n. 4, p. 1368-1378, 2016.

JONES, S.; BREMER, E.; LLOYD, M. Autism spectrum disorder: family quality of life while waiting for intervention services. **Quality of Life Research**, v. 26, n. 2, p. 331-342, 2017.

KIM, J. I. et al. Association of phthalate exposure with autistic traits in children. **Environment International**, v. 157, p. 106775, 2021.

KIM, J. I. et al. The mediating role of the gut microbiome in the association between ambient air pollution and autistic traits. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 246, p. 114047, 2022.

KING, M.; BEARMAN, P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. **International journal of epidemiology**, v. 38, n. 5, p. 1224-1234, 2009.

LAVELLE, T. A. et al. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. e520-e529, 2014.

LOOMES, R.; HULL, L.; MANDY, W. P. L. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 6, p. 466-474, 2017.

MAENNER, M. J. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 70, n. 11, p. 1, 2021.

MOHER D.; LIBERATI A.; TETZLAFF J.; ALTMAN D. G. The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med.** v. 6, n. 7, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.100009>. Acesso em: 29 mar. 2023.

OH, J. et al. Childhood exposure to per-and polyfluoroalkyl substances and neurodevelopment in the CHARGE case-control study. **Environmental Research**, v. 215, p. 114322, 2022.

PATTI, M. A. et al. Gestational exposure to phthalates and social responsiveness scores in children using quantile regression: the EARLI and HOME studies. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 3, p. 1254, 2021.

PAULA, C. S.; BELISÁSIO FILHO, J. F.; TEIXEIRA, M. C. T. V. Estudantes de psicologia concluem a graduação com uma boa formação em autismo? **Revista Psicologia-Teoria e Prática**, v. 18, n. 1, 2016.

ROSSIGNOL, D. A.; GENUIS, S. J.; FRYE, R. E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. **Translational psychiatry**, v. 4, n. 2, p. e360-e360, 2014.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). **Toxicological Profile for Perfluoroalkyls**. 2021 <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2023.

ZOTA, A. R. et al. Phthalates exposure and uterine fibroid burden among women undergoing surgical treatment for fibroids: a preliminary study. **Fertility and sterility**, v. 111, n. 1, p. 112-121, 2019.