

Uso de álcool e tabaco durante a gestação e a incidência do Transtorno do Espectro Autista

Use of alcohol and tobacco during pregnancy and the incidence of Autism Spectrum Disorder

Consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo e incidencia del Trastorno del Espectro Autista

Recebido: 30/04/2024 | Revisado: 16/05/2024 | Aceitado: 17/05/2024 | Publicado: 21/05/2024

Maria Eduarda Sartori Gurgel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5383-4120>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: dudasartori2009@gmail.com

Rúbia Martins Plastino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1657-0967>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: rubiampplastino@gmail.com

Maria Fernanda Azevedo Chagas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3783-2183>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: mnanda1205@hotmail.com

Milenna Pontes Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3685-6414>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: milennapcordeiro@gmail.com

Clara de Assis Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0938-2420>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: claraassismaciel@gmail.com

Pedro Victor Maia Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2648-9023>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: pcpedromaia@gmail.com

Ulisses Caribé Soares Lustosa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5179-8233>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: ulisseslustosa19@gmail.com

Pedro Freitas Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4560-1138>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: freitasmourapedro@gmail.com

Davi Rodrigues de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5474-9046>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: shuichicarrarultimate@gmail.com

Manuela Barbosa Rodrigues de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7773-100X>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: Manuela.souza@unicap.br

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pode ser definido como uma série de sintomas sociais, de comunicação, de padrões de pensamento e ações, além de um nível de funcionamento intelectual variável. Questiona-se a existência de uma relação entre o uso de álcool e tabaco, pela gestante, sobretudo no primeiro trimestre gestacional, e o desenvolvimento do TEA na prole. A presente revisão sistemática objetivou discutir a interferência do uso dessas substâncias durante a gravidez na incidência do TEA, descrevendo mecanismos de ação dessas drogas lícitas no organismo materno e seus desdobramentos na vida intrauterina do feto. Essa análise foi realizada a partir de artigos selecionados, dentre produções científicas publicadas dos anos de 2018 a 2023, completas e gratuitas, nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis na base de dados PubMed. Há divergências entre os achados na literatura quanto à relação entre o consumo de álcool e tabaco na gestação e a incidência de TEA na prole. Entretanto, alguns estudos apontam para mecanismos de ação dessas drogas que aumentam a propensão ao TEA durante o desenvolvimento intrauterino, como a exposição à nicotina e ao ácido fórmico, a produção de citocinas inflamatórias e alterações epigenéticas em tecidos fetais. Sendo assim, percebe-se que há interferência do uso de álcool e tabaco no

metabolismo materno e fetal, porém existem poucos estudos e evidências sobre sua influência na incidência do TEA, sendo necessário o incentivo à realização de mais pesquisas acerca dessa relação.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista (TEA); Gestação; Alcool; Tabaco.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) can be defined as a series of symptoms related to social interactions, communication, thought patterns, and repetitive behavior, as well as a variable level of intellectual functioning. The existence of a relationship between the use of alcohol and tobacco during gestation, mainly in the first trimester of pregnancy, and the development of ASD in offspring is questioned. This systematic bibliographic review aimed to discuss the relationship between the use of these substances during gestation and the incidence of ASD, describing the mechanisms of action of these legal drugs in the maternal organism and their consequences to the fetus during intrauterine life. This analysis was based on selected articles, amongst scientific publications from the years 2018 to 2023, complete and free, in Portuguese, English, or Spanish, in the PubMed database. Findings in the literature are controversial regarding the relationship between alcohol and tobacco consumption during pregnancy and the incidence of ASD in offspring. However, some studies present mechanisms of action of these drugs that increase the likelihood of ASD development in the intrauterine period, such as exposure to nicotine and formic acid, the production of inflammatory cytokines, and epigenetic changes in fetal tissues. Thus, it is inferred that the use of alcohol and tobacco during pregnancy affects maternal and fetal metabolisms, although there is still little research and evidence regarding its influence on the development of ASD, indicating the need for more incentives for the investigation of this subject.

Keywords: Autism spectrum disorder (ASD); Pregnancy; Alcohol; Tobacco.

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) puede definirse como una serie de síntomas sociales, de comunicación, patrones de pensamiento y acciones, así como un nivel variable de funcionamiento intelectual. Se ha cuestionado si existe una relación entre el consumo de alcohol y tabaco por parte de las mujeres embarazadas, especialmente en el primer trimestre de gestación, y el desarrollo de TEA en su descendencia. El objetivo de esta revisión sistemática fue discutir la interferencia del uso de estas sustancias durante el embarazo en la incidencia de TEA, describiendo los mecanismos de acción de estas drogas legales en el organismo materno y sus efectos en la vida intrauterina del feto. Este análisis se basó en artículos seleccionados de publicaciones científicas publicadas entre 2018 y 2023, completas y gratuitas, en portugués, inglés o español, disponibles en la base de datos PubMed. Existen hallazgos divergentes en la literatura sobre la relación entre el consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo y la incidencia de TEA en la descendencia. Sin embargo, algunos estudios apuntan a mecanismos de acción de estas drogas que aumentan la propensión al TEA durante el desarrollo intrauterino, como la exposición a la nicotina y al ácido fórmico, la producción de citoquinas inflamatorias y los cambios epigenéticos en los tejidos fetales. Así pues, se puede observar que el consumo de alcohol y tabaco interfiere en el metabolismo materno y fetal, pero existen pocos estudios y pruebas de su influencia en la incidencia de los TEA, por lo que es necesario fomentar una mayor investigación sobre esta relación.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista (TEA); Embarazo; Alcohol; Tabaco.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pode ser definido como uma série de sintomas sociais, de comunicação e de padrões de pensamento e ações, além de um nível de funcionamento intelectual variável. Outros sintomas observados são interesses restritos, repetição de atividades, reações atípicas a estímulos externos e sensibilidade sensorial. Além disso, é comum que o indivíduo que está no espectro autista apresente condições concomitantes, incluindo epilepsia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), depressão e ansiedade (Alvim, 2020; Tomazelli; Girianelli; Fernandes, 2023; World Health Organization, 2023).

O primeiro trimestre gestacional é um período de grande importância para a organogênese e a exposição a drogas associadas a variáveis como duração, momento da gestação, magnitude e frequência da exposição pode apresentar um grande efeito adverso na estrutura e função do Sistema Nervoso Central (SNC). Foi evidenciado que a exposição às drogas na vida intrauterina teve como consequência etiologias de manifestações neurológicas tardias. Atualmente, é questionado se as drogas lícitas, quando usadas durante a gravidez, têm relação com o TEA especificamente (Etemadi-Aleagha; Akhgari, 2022).

Dessa forma, diante da necessidade de maiores esclarecimentos sobre o desenvolvimento do TEA na vida intrauterina, estudos recentes têm investigado a influência da exposição de gestantes a fatores ambientais, como poluição, pesticidas e conservantes utilizados pela indústria (Barkoski *et al.*, 2019; Hertz-Picciotto *et al.*, 2018; Lyall, Schimidt, Hertz-Picciotto, 2014; Rossignol; Genuis; Frye, 2014; Skogheim *et al.*, 2021). Por outro lado, o uso de determinadas drogas, lícitas ou ilícitas, tais como medicamentos e substâncias de uso recreativo, é contraindicado pelos profissionais de saúde, orientando a restrição dessas substâncias durante a gestação devido a sua influência e risco na incidência do TEA sobre a descendência (Bührer *et al.*, 2021; Kawicka; Regulska-Ilow, 2013; Kwork *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2020)

Apesar disso, a exposição de mulheres grávidas às substâncias de abuso e as consequências fetais é um desafio de ordem global e em constante crescimento. Durante a gravidez, ocorrem muitas mudanças psicológicas e fisiológicas que podem alterar a forma de metabolismo e absorção das drogas, afetando tanto sua farmacocinética quanto as respostas esperadas. Essas mudanças põem tanto a mãe quanto o feto em situação de risco, uma vez que muitas dessas substâncias podem atravessar a placenta e atingir o leite materno (Barry *et al.*, 2021).

Dentre as drogas lícitas mais utilizadas associadas a efeitos adversos, estão o álcool e o tabaco. As alterações relacionadas aos aspectos toxicológicos resultantes da exposição no útero ou durante a amamentação são de difícil estudo, com mecanismos ainda não evidenciados. Contudo, esses processos desconhecidos podem ter um impacto significativo nos riscos fetais associados ao abuso dessas substâncias (Barry *et al.*, 2021).

Dessa forma, há grande importância de auxiliar profissionais da área da saúde na orientação sobre uso de substâncias possivelmente prejudiciais ao feto durante o período gravídico. Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar a relação entre o consumo materno de álcool e tabaco na gestação e o risco de desenvolvimento do TEA na prole, bem como seus mecanismos de ação.

2. Metodologia

A presente revisão sistemática é fundamentada na pesquisa de dados já disponíveis na literatura, a fim de reunir, avaliar e selecionar informações de um conjunto de estudos (Gomes; Caminha, 2014). Sendo abordada a relação entre o uso de álcool e tabaco na gravidez e o Transtorno do Espectro Austista, através da pergunta norteadora: "Qual a influência do uso de álcool e tabaco durante a gestação sobre o Transtorno do Espectro Autista?".

A pesquisa foi realizada a partir da base de dados *U. S. National Library of Medicine* (PubMed) por meio dos descritores "*autistic disorder*" e "*pregnancy*", unidos pelo operador booleano AND e os descritores "*alcohol*" e "*tobacco*", combinados entre si pelo operador OR, formando: "*autistic disorder*" AND "*pregnancy*" AND "*alcohol*" OR "*tobacco*". Foram incluídos na presente pesquisa, artigos entre os anos de 2018 e 2023, completos e gratuitos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Por fim, foram utilizados como critérios de exclusão: 1) Artigos que não contemplavam tabaco ou álcool; 2) Artigos que não estavam relacionados diretamente ao tema; 3) Artigos duplicados; 4) Artigos incompletos.

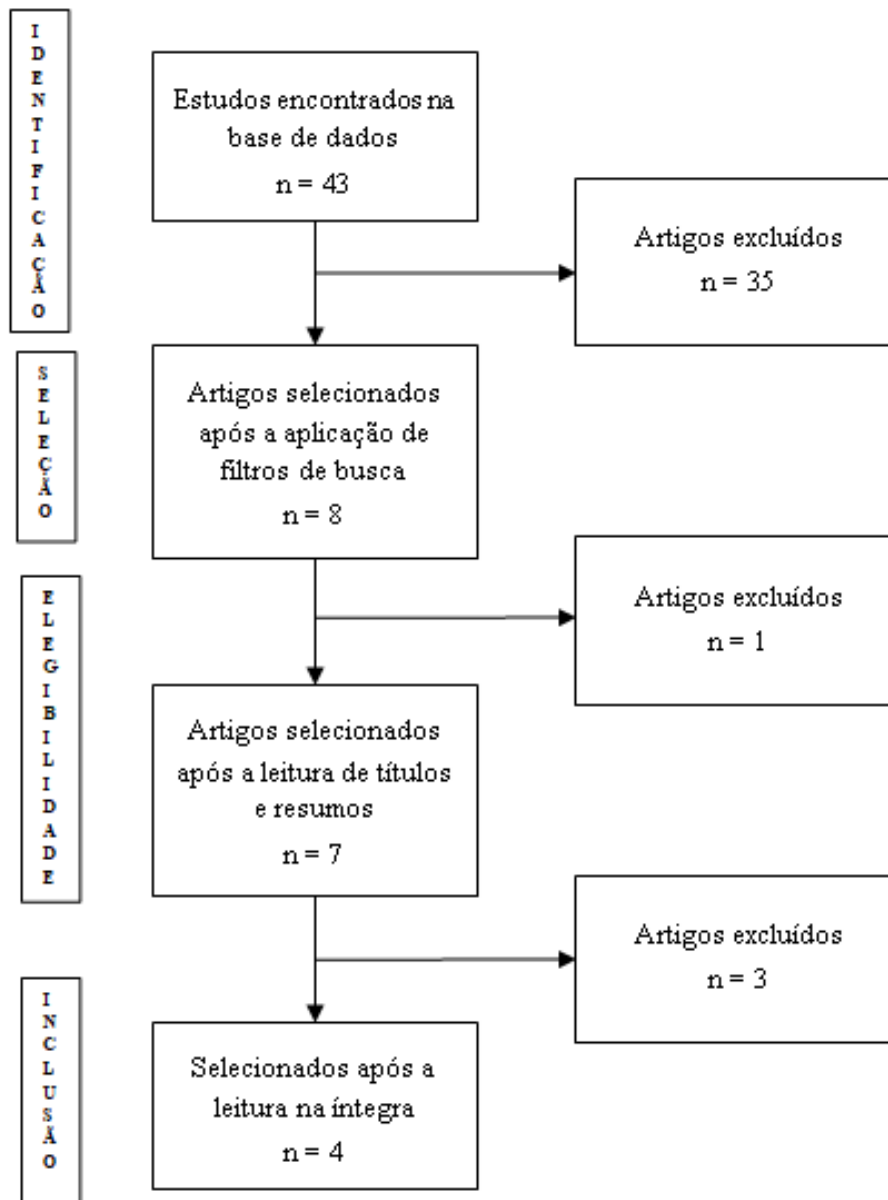
A seleção de artigos foi realizada pelos integrantes do trabalho, em questões de divergência, a decisão final foi dada pelo orientador, considerando a leitura dos títulos e dos resumos como critérios de elegibilidade para inclusão e exclusão.

Outrossim, também é relevante destacar que a análise e a representação dos artigos selecionados se dá por meio de uma tabulação de dados dos estudos originais, explorando possíveis fontes de heterogeneidade e, por fim, interpretando os resultados.

3. Resultados

A busca inicial na base de dados, utilizando os descritores previamente definidos, resultou em 43 artigos. Após a aplicação dos filtros de busca e análise de títulos e resumos, apenas 7 artigos foram selecionados para serem analisados na íntegra. Desses, foram excluídos 3 artigos por não responderem aos objetivos nem à pergunta condutora do trabalho. Assim, 4 produções científicas foram consideradas para o presente estudo. O fluxograma ilustrativo dessas etapas é representado na Figura 1 e a síntese da análise dos resultados é descrita no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma de Seleção dos Artigos.



Fonte: Autores (2023).

Quadro 1 - Descrição sintetizada dos artigos selecionados para a revisão sistemática. Recife- PE, 2023.

Autor, ano	País de Estudo	Desenho do Estudo	Objetivo	Principais Achados
Hertz-Picciotto <i>et al.</i> , 2022	Estados Unidos	Longitudinal	Investigar a exposição ao tabagismo materno e a sua influência no desenvolvimento de TEA.	O tabagismo materno, iniciado nos 6 meses de gestação até o parto foi consistentemente associado ao diagnóstico de TEA.
Caramaschi <i>et al.</i> , 2018	Reino Unido	Longitudinal	Investigar uma associação entre o autismo e o tabagismo materno durante a gravidez.	Possibilidade considerável entre o tabagismo durante a gestação e o TEA. Alterações na capacidade de comunicação social, com potencial para confusão compartilhada.
Cheslack-Postava <i>et al.</i> , 2021	Finlândia	Longitudinal	Associar os níveis de cotinina medidos em amostra de soro materno pré-natal e o autismo diagnosticado numa amostra de casos de base populacional.	Não foram encontradas evidências para uma associação entre autismo e cotinina materna, quando se restringe a análise a indivíduos com pelo menos 5 anos de acompanhamento, ao excluir observações com informações em falta para análise maternal, ao omitir o ajuste para a psicopatologia parental, ou ao usar regressão logística incondicional.
Reece; Hulse, 2023	Estados Unidos	Longitudinal	Explorar a hipótese inicial de que o aumento do consumo de Cannabis e as suas tendências sociais, étnicas e demográficas relacionadas é uma das principais causas impulsionadoras da escalada das taxas de autismo.	O uso de álcool ou tabaco não pode ser considerado o impulsionador do aumento de casos de TEA, pela diminuição do consumo dessas drogas ao longo do tempo. Porém, foi encontrada relação de causalidade entre o consumo de tabaco e de álcool e a incidência de TEA quando ocorre o uso concomitante de Cannabis na gestação de acordo com os padrões de consumo étnicos para essa substância.

Fonte: Autores (2023).

4. Discussão

Percebe-se que a exposição materna ao fumo do tabaco pode influenciar na vida do feto, principalmente no seu Sistema Nervoso, sendo ligada a resultados adversos de neurodesenvolvimento. O uso da droga pode ser tanto direto, pelo uso da mãe, quanto indireto, por meio do fumo ambiental. Nesse contexto, dentre as possíveis hipóteses sobre os mecanismos dessa influência pelo tabaco estão as modificações epigenéticas encontradas no sangue de crianças e adolescentes expostos à substância durante o período pré-natal (Joubet *et al.*, 2016 *apud* Caramaschi *et al.*, 2018; Cheslack-Postava *et al.*, 2021).

A nicotina tem a capacidade de mover-se livremente do sangue materno para os tecidos fetais e seu principal metabólito, a cotinina, está presente em maior quantidade no soro fetal que no materno (Jauniaux *et al.*, 1999). Essa exposição dos tecidos fetais à nicotina altera os receptores nicotínicos de acetilcolina, interferindo no desenvolvimento do cérebro fetal, por reduzir a renovação de serotonina e dopamina. Além disso, a exposição pré-natal ao tabaco está associada a alterações epigenéticas no tecido fetal, na placenta e no sangue do cordão umbilical, programando assim sistemas neuroendócrinos ou neuroimunes desregulados, provocando anormalidades de neurocognição ou neurocomportamento (Vaiserman; Koliada, 2017).

Com o intuito de comprovar essa relação, em um dos estudos, após coletados níveis de cotinina sérica em amostras de soro, no início do segundo trimestre de gravidez, visto que esse é o biomarcador mais utilizado para identificar a exposição ao tabaco, os resultados se mostraram inconsistentes. Dessa forma, os níveis de cotinina não mostraram relação com o autismo, além do baixo número de casos de TEA na população e o tamanho pequeno das amostras de análise genética e epigenética, os quais são vistos como principais limitações (Caramaschi *et al.*, 2018).

Nesse âmbito, os achados na literatura acerca de uma relação de causalidade entre tais exposições e a incidência de autismo são divergentes. A dificuldade em avaliar a referida questão pode estar associada a influências sociais e, principalmente, psiquiátricas nos padrões de consumo da droga, que estão relacionadas à incidência de TEA (Charamaschi *et al.*, 2018; Cheslack-Postava *et al.*, 2021).

Por mais que a relação direta com o TEA ainda seja nebulosa, foi constatado que, de fato, o uso do tabaco por gestantes está associado a dificuldades na comunicação social e comportamentos repetitivos em crianças (Charamaschi *et al.*, 2018).

Quanto ao mecanismo de ação do álcool na gestação para o desenvolvimento de TEA na prole, este pode estar associado aos seguintes efeitos: níveis elevados de ácido fórmico e redução dos níveis de ácido fólico na gestante; mudanças epigenéticas na metilação do DNA; intensificação da exposição intrauterina a estado inflamatório e de estresse oxidativo, causando alterações no sistema imune do indivíduo em formação; desequilíbrio da microbiota intestinal materna, com a passagem de metabólitos dependentes de microorganismos através da placenta (Carpita, 2022).

Assim, é possível analisar tais alterações ocasionadas pelo consumo de álcool e suas relações com o desenvolvimento neurológico da prole, tendo em vista que durante a gravidez o ácido fórmico apresenta alta toxicidade, devido a sua capacidade de atravessar a barreira placentária e comprovadamente afetar o desenvolvimento neural do feto. Entretanto, o folato, utilizado para aumentar a produção de DNA e a divisão celular, encontra-se reduzido em gestantes que ingerem bebidas alcoólicas. Tais efeitos combinados possuem alto grau de neurotoxicidade e, em particular, notória relação com o aparecimento do transtorno do espectro autista (Carpita, 2022).

Ainda, o consumo do álcool pela gestante afeta consideravelmente o sistema imune fetal, devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e à redução da produção, durante a gravidez, de alfa-fetoproteína. Curiosamente, verificou-se que a redução da alfa-fetoproteína e o aumento da citocina IL-6 possui correlação com o desenvolvimento de TEA no feto (Carpita, 2022).

Além disso, ao comparar pacientes com TEA que sofreram exposição ao álcool com grupo controle de indivíduos com transtorno sem exposição ao álcool, foram evidenciadas diferenças nas manifestações: crianças com TEA expostas ao álcool mostraram-se mais propensas a serem intimidadas e passivas nas interações sociais e com déficits em relação a coordenação em comparação aos não expostos (Carpita, 2022). Porém, há falta de estudos conclusivos sobre a real existência dessa influência e pouca disponibilidade de artigos recentes contemplando a relação entre o uso de álcool por gestantes e o TEA na plataforma de busca utilizada, demonstrando a necessidade da realização de mais pesquisas na área.

Por outro lado, alguns achados apontam para a influência com causalidade tanto do tabaco quanto do álcool durante a gestação no desenvolvimento de TEA na prole quando o consumo das substâncias ocorre em conjunto com o uso de Cannabis (Reece & Hulse, 2023). Observa-se, dessa forma, a relevância da melhor investigação do tema em estudos futuros.

5. Conclusão

É de suma importância discutir sobre a relação entre o uso de álcool e tabaco na gravidez e o Transtorno de Espectro Autista, visto que há um crescimento de casos de transtornos do neurodesenvolvimento na população e não se tem um conhecimento concreto sobre suas causas.

Foi comprovado, observando o mecanismo do álcool e do tabaco, que a exposição pré-natal a essas substâncias provoca anormalidades no organismo de crianças, como alterações no seu sistema imune e no seu neurodesenvolvimento. Apesar disso, não há certeza da influência dessas substâncias no TEA nos estudos encontrados, já que há pouca disponibilidade de dados que possibilitem uma melhor análise.

Desse modo, entre as divergentes indicações de uma possível associação entre o consumo de álcool e tabaco e a incidência de autismo, apenas um dos artigos referenciados no presente trabalho indica uma característica de causalidade para essa relação, desde que tais drogas sejam utilizadas em conjunto com a Cannabis.

Portanto, devem ser realizadas mais pesquisas sobre o mecanismo de ação do álcool e tabaco na gravidez e o Transtorno de Espectro Autista, visando obter uma melhor explicação sobre a relação entre essas substâncias e o autismo.

Assim, é essencial a realização de estudos mais aprofundados para uma compreensão mais completa sobre como o álcool e o tabaco podem afetar o desenvolvimento fetal e contribuem para o surgimento do autismo. Dessa forma, espera-se intervenções mais eficazes para prevenir danos neurológicos em bebês expostos a essas substâncias e ajudar a mitigar os riscos associados ao TEA.

Referências

- Alvim, R. J. (2020). Perfil epidemiológico do Transtorno do Espectro Autista na população pediátrica em um hospital terciário do estado do Rio de Janeiro. www.arca.fiocruz.br
- Barkoski, J. M. *et al.* (2019). Prenatal phenol and paraben exposures in relation to child neurodevelopment including autism spectrum disorders in the Marbles study. *Environmental Research*, 179, 108719.
- Barry, J. M. *et al.* (2021). Maternal Exposure and Neonatal Effects of Drugs of Abuse. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61(S2).
- Buhrer, C. *et al.* (2021). Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 11156.
- Caramaschi, D. *et al.* (2018). Maternal smoking during pregnancy and autism: using causal inference methods in a birth cohort study. *Translational Psychiatry*, 8(1), 1–10.
- Carpita, B. *et al.* (2022). Autism Spectrum Disorder and Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A Literature Review. *Brain Sciences*, 12(6), 792.
- Cheslack-Postava, K., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Mckeague I. W., Surcel, H. M., & Brown, A. S. (2021). "A biomarker-based study of prenatal smoking exposure and autism in a Finnish national birth cohort". *Autism Res.*
- Etemadi-Aleagha, A., & Akhgari, M. (2022). Psychotropic drug abuse in pregnancy and its impact on child neurodevelopment: A review. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 11(1), 1–13.
- Gomes, I. S. & Caminha, I. O. (2014). Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. *Movimento*. 20 (1), 395-411.
- Hertz-Picciotto, I. *et al.* (2022). Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts. *Autism Research*, 15(3), 551–569.
- Hertz-Picciotto, I. *et al.* (2018). A Prospective Study of Environmental Exposures and Early Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: Design, Protocols, and Preliminary Data from the MARBLES Study. *Environmental Health Perspectives*, 126(11), 117004.
- Jauniaux, E. (1999). Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 93(1), 25–29.
- Kawicka, A., & Regulska-Ilow, B. (2013). How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 64(1), 1–12.
- Lyall, K., Schmidt, R. J., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 443–464.
- Reece, A. S., & Hulse, G. K. (2023). Impact of converging sociocultural and substance-related trends on US autism rates: combined geospatiotemporal and causal inferential analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 273(3), 699–717.
- Rossigno, D. A., Genuis, S. J., & Frye, R. E. (2014). Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry*, 4(2), e360–e360.
- Skogheim, T. S. *et al.* (2021). Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environment International*, 152, 106468.
- Smith, A. *et al.* (2020). Cannabis Exposure During Critical Windows of Development: Epigenetic and Molecular Pathways Implicated in Neuropsychiatric Disease. *Current Environmental Health Reports*, 7(3), 325–342.
- Tomazelli, J., Girianelli, V. R., & Fernandes, C. D. (2023). Incidência de transtorno global do desenvolvimento em crianças: características e análise a partir dos CAPSi. *Psicologia USP*, 34, e210002.
- Vaiserman, A. M., & Koliada, A. K. (2017). Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge? *Human Genomics*, 11.
- World Health Organization. (2023). *Autism Spectrum Disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>