

Mutações gênicas e fatores ambientais que influenciam no surgimento do autismo

Gene mutations and environmental factors that influence the onset of autism

Mutaciones genéticas y factores ambientales que influyen en la aparición del autismo

Recebido: 08/07/2025 | Revisado: 24/07/2025 | Aceitado: 25/07/2025 | Publicado: 28/07/2025

Anália dos Santos Correia Lima¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1112-3784>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: analia.lima14@gmail.com

Bruna Barbosa Pereira Costa¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5259-4450>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: brunacosta00@gmail.com

João Ronaldo Tavares de Vasconcellos Neto²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-538X>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: joao.neto@gruponobre.edu.br

Resumo

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA), também conhecido como autismo, é um distúrbio do neurodesenvolvimento que possui origem multifatorial, cujas causas ainda não são totalmente compreendidas. Estudos recentes indicam que fatores genéticos e epigenéticos, associados a condições ambientais, podem exercer um papel significativo na etiologia do transtorno. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo identificar e analisar as principais mutações gênicas e os fatores ambientais que influenciam no surgimento do TEA. **Metodologia:** Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando bases de dados científicas, com foco em publicações dos últimos dez anos. **Resultados e Discussão:** Os resultados apontam que genes como CHD8, SHANK3, MECP2 e SYNGAP1, entre outros, estão frequentemente associados ao autismo, enquanto fatores como estresse gestacional, infecções, poluição e uso de medicamentos durante a gravidez podem desencadear alterações epigenéticas que afetam o neurodesenvolvimento. **Conclusão:** Conclui-se que a interação entre alterações genéticas e exposições ambientais pode ser determinante para o desenvolvimento do TEA, evidenciando a importância de estudos integrativos na busca por estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Epigenética; Genética.

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD), also known as autism, is a multifactorial neurodevelopmental disorder, whose causes are not fully understood yet. Recent studies indicate that genetic and epigenetic factors, associated with environmental conditions, may play a significant role in the etiology of the disorder. **Objective:** This study aimed to identify and analyze the main gene mutations and environmental factors that influence the development of ASD. **Methodology:** A literature review was carried out using scientific databases, focusing on publications from the last ten years. **Results and Discussion:** The results indicate that genes such as CHD8, SHANK3, MECP2 and SYNGAP1, among others, are frequently associated with autism, while factors such as gestational stress, infections, pollution and use of medications during pregnancy can trigger epigenetic changes that affect the neurodevelopment. **Conclusion:** It is concluded that the interaction between genetic alterations and environmental exposures may be decisive for the development of ASD, highlighting the importance of integrative studies in the search for prevention strategies, early diagnosis and more effective therapeutic interventions.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Epigenetics; Genetics.

Resumen

Introducción: El Trastorno del Espectro Autista (TEA), también conocido como autismo, es un trastorno del neurodesarrollo con orígenes multifactoriales, cuyas causas aún no se comprenden por completo. Estudios recientes indican que factores genéticos y epigenéticos, combinados con las condiciones ambientales, pueden desempeñar un papel significativo en la etiología del trastorno. **Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo identificar y analizar las principales mutaciones genéticas y factores ambientales que influyen en la aparición del TEA. **Metodología:** Se

¹ Graduanda em Biomedicina pela Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana-BA, Brasil.

² Professor do Curso de Biomedicina da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana-BA (UNEF), Brasil.

realizó una revisión bibliográfica utilizando bases de datos científicas, centrándose en publicaciones de los últimos diez años. Resultados y Discusión: Los resultados indican que genes como CHD8, SHANK3, MECP2 y SYNGAP1, entre otros, se asocian frecuentemente con el autismo, mientras que factores como el estrés gestacional, las infecciones, la contaminación y el uso de medicamentos durante el embarazo pueden desencadenar alteraciones epigenéticas que afectan el neurodesarrollo. Conclusión: Se concluye que la interacción entre alteraciones genéticas y exposiciones ambientales puede ser decisiva para el desarrollo del TEA, lo que resalta la importancia de los estudios integrativos en la búsqueda de estrategias de prevención, diagnóstico temprano e intervenciones terapéuticas más efectivas.

Palavras clave: Trastorno del espectro autista; Epigenética; Genética.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista TEA foi inicialmente estudado em 1943, através da análise comportamental de Donald Triplett, que após os 2 anos de idade apresentou alterações comportamentais verbais e não verbais, como desinteresse nas relações sociais e agressividade à mudanças em sua rotina (Evêncio & Fernandes, 2019). A partir desse estudo, o tema ganhou mais visibilidade, surgindo novas pesquisas na tentativa de entender melhor o autismo.

Apesar das causas acerca do TEA serem desconhecidas, pesquisas apontam que a patologia se trata de um distúrbio neurobiológico, que consiste na anormalidade das conexões cerebrais, que são caracterizadas por um excesso de ligações locais e falha nas de maior distância (Muratori *et al.*, 2014). Além disso, cerca de 80% dos casos de TEA estão relacionados a anormalidade multifatorial e epigenética (Freitas *et al.* 2017).

A epigenética é considerada um estudo moderno e promissor na área da saúde com muitas vertentes e caminhos para serem explorados, seu conceito é denominado por marcadores químicos que podem ativar ou desativar moléculas do DNA sob as histonas. O estilo de vida do indivíduo pode modular seus genes sem necessariamente modificar seu código genético, essas mudanças ocorrem devido a “marcas” que são transcritas para o cérebro durante os anos de vida. Devido a sua natureza reversível as modificações epigenéticas oferecem uma excelente oportunidade para o desenvolvimento de terapias epigenéticas (Hamm & Costa, 2015).

Assim, alterações epigenéticas combinadas com fatores ambientais podem ser precursores do desenvolvimento do autismo (Correia *et al.*, 2021). Pesquisas mostram a correlação entre o TEA e a epigenética, desde a transcrição do DNA da mãe e do pai até o período final da gestação. Diversos estudos apontam os hormônios como fatores de grande relevância em pacientes diagnosticados com TEA, um exemplo é a ocitocina, um neuropeptídeo que interage com outros hormônios no cérebro podendo desempenhar um papel na etiologia do TEA (Muller, 2016 apud Scieciński, 2022).

Com isso, o presente estudo possui como objetivo destacar a associação entre as mutações gênicas e os fatores ambientais que contribuem para o surgimento do autismo, investigando de que maneira essas alterações podem atuar de forma conjunta na etiologia do TEA. Para isso, foram elencadas as principais mutações gênicas relacionadas ao transtorno, em conjunto com a análise dos fatores ambientais que podem influenciar seu desenvolvimento. Ao reunir essas duas vertentes, busca-se uma compreensão mais ampla sobre os possíveis mecanismos envolvidos no espectro autista.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa qualitativa voltada para a interpretação e compreensão das informações encontradas em publicações científicas (Minayo, 2014). Para isso, foi desenvolvida uma revisão literária, entendida como um processo organizado de busca, seleção e análise de materiais já publicados sobre o tema (Booth, Sutton & Papaioannou, 2016). Indo ao encontro, Ocaña-Fernández e Fuster-Guillén (2021) entendem que essa forma de pesquisar se constitui numa metodologia de natureza observacional e sistemática da análise e interpretação de produções acadêmicas com o intuito de construir uma base teórica sólida sobre um tema específico.

Para o desenvolvimento da pesquisa, foram selecionadas palavras-chaves no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo elas Transtorno do Espectro Autista, Epigenética e Genética, em inglês e português, juntamente com o Booleano “AND”, que foram utilizadas nas bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foi definido como critério de pesquisa artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), sendo considerados apenas aqueles que correspondiam com a temática, publicados em espanhol, inglês ou português e excluídos os artigos incompletos, duplicados e que não possuíam relevância para o tema.

Após essa apuração de dados inicial, foi elaborada uma tabela contendo todos os artigos encontrados nas bases de dados que correspondiam aos critérios estabelecidos. No total foram localizados 11.735 artigos, ao excluir os duplicados ficaram 978, que foram filtrados no intervalo de 10 anos, finalizando com um total de 820 artigos. Para a concretização da estratégia foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos dos artigos permanentes, a fim de fazer uma revisão para concluir quais artigos deveriam ser lidos completamente. Por fim com o auxílio das pesquisas relatadas foi realizada a revisão bibliográfica.

3. Resultados e Discussão

Principais mutações gênicas que contribuem para o surgimento do Autismo

Diversos estudos apontam que o autismo está associado a alterações em mais de 100 genes, sendo os principais CHD8, CNTNAP2, SHANK3, MECP2, NRXN1, NRXN2, NLGN4X, NLGN4Y, PTCHD1 e SLC6A4 (Al-Beltagi et al., 2024). Além disso, há 23 genes com alta confiança ligados ao TEA, como ADNP, ANK2, ARID1B, CHD8, DYRK1A, GRIN2B, SCN2A, SHANK3 e SYNGAP1, entre outros, com destaque para mutações em genes epigenéticos como HIST1H1E, envolvido no empacotamento da cromatina (Duffney et al., 2018). Genes reguladores de cromatina como CHD8, ADNP, KDM6A, KMT2B, DNMT3A, MECP2 e UBE3A também têm papel relevante, além de loci específicos como o 22q13.33 (LaSalle, 2023).

Alguns genes são destacados por sua função sináptica, regulação imunológica e desenvolvimento neural, como FMR1, GRIA3, HDAC3, IL1B, SATB2, SOCS2, TSPAN32, ZIC3 e EN2 (Williams; LaSalle, 2022). Outros estão associados à estrutura cortical e à diferenciação neuronal, como FMR1, MECP2, UBE3A, TSC2, SHANK3, NRXN1, SYNGAP1 e CHD8 (Casanova et al., 2016). A etiologia genética do TEA é considerada complexa, envolvendo mais de 1.000 genes de risco relacionados à neurogênese, sinalização sináptica e função mitocondrial (Ramaswami et al., 2020). Entre os genes mais recorrentes estão CHD8, SCN2A, SHANK3, SYNGAP1 e ADNP, com funções na transcrição, desenvolvimento neural e sinaptogênese (Lim et al., 2022).

Outros fatores genéticos relevantes incluem mutações espontâneas, alterações estruturais cromossômicas e síndromes genéticas como X frágil, Rett, Angelman e esclerose tuberosa (Alshawsh et al., 2024). Genes epigenéticos como MECP2, DNMT3A, TET2, NSD1 e EHMT1 também são recorrentes (Khodoruth et al., 2024), assim como mutações de novo em CHD8, SCN2A, ADNP e DYRK1A (Takeda et al., 2024). SHANK3, NRXN1 e NLGN3/NLGN4 estão ligados à sinapse e plasticidade neuronal, enquanto alterações em regiões 15q11-q13, 16p11.2 e 22q13 também foram apontadas, além da relevância de MECP2 na Síndrome de Rett (Kuodza et al., 2024).

Além disso, mutações nos genes ARID1A e NASP estão relacionadas à homeostase da microglia e à desregulação epigenética de vias imunológicas e neurais (Su et al., 2024; Zhang et al., 2024). O gene RTL4, derivado de retrovírus, é expresso em microglias pós-natais e pode estar envolvido na resposta a estímulos noradrenérgicos (Ishino et al., 2024). Diferenças de metilação em MAGEL2, influenciadas por fatores ambientais, especialmente em meninos, também foram observadas (Wieting et al., 2024). Genes como ARX, CNTNAP2, KIRREL3, MYT1L e PCDH11X apresentaram alterações de

metilação associadas ao TEA (Mouat et al., 2024), e a haploinsuficiência do CHD8 leva a alterações transpcionais ligadas aos fenótipos autistas (Di Leva et al., 2024).

Condições como a diabetes gestacional podem afetar a expressão de genes como MECP2 e UBE3A (Shao et al., 2024), e mutações em GABRG3, GABRB3 e HTR2A, ligados ao GABA e à serotonina, também estão associadas ao TEA (Coskunpinar et al., 2023). Estudos com organoides cerebrais modelam mutações em CHD8 e SHANK3 (Rabeling; Goolam, 2023), enquanto alterações epigenéticas em MECP2 e UBE3A foram associadas ao autismo (Torres et al., 2023). Outros trabalhos apontam o papel da epigenética, como a metilação do DNA e modificação de histonas, e sugerem a influência de genes como GST, CYP, ASH1L, ANKRD11 e SETD1B (Ruggieri; Arberas, 2022; Santos et al., 2022; Yan et al., 2022; Gawlińska et al., 2021). Padrões sexuais de metilação também foram identificados (Stoccoro et al., 2022), e a IA tem sido usada para identificar biomarcadores epigenéticos em placenta de prematuros (Bahado-Singh et al., 2022).

Fatores ambientais relacionados ao Autismo

Estudos indicam que fatores ambientais têm papel significativo no desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA). Um exemplo é a cidade de Taranto, na Itália, que apresenta alta prevalência de TEA, associada à exposição a poluentes oriundos de siderúrgicas, refinarias e lixões (Moschetti et al., 2024). Entre os fatores ambientais mais citados estão a prematuridade, baixo peso ao nascer, infecções perinatais, uso de álcool, drogas e medicamentos durante a gestação, além do estresse materno (Arberas; Ruggieri, 2019). A exposição materna a vírus e endotoxinas, como a lipopolissacárido bacteriana e o poli (I:C), pode ativar respostas imunes que alteram o neurodesenvolvimento fetal (Weber-Stadlbauer, 2017).

Outros fatores incluem a exposição a poluentes ambientais como o PCD-95, estresse oxidativo, hipoxia fetal, obesidade, diabetes e hipertensão materna, deficiências e suplementações nutricionais, com alterações na metilação placentária e do sangue do cordão umbilical. A exposição pré-natal ao estresse eleva os níveis de glicocorticoides que atravessam a placenta, afetando a expressão gênica e a formação de sinapses (Dunn et al., 2024). Além do estresse, citam-se tabagismo, álcool, idade parental avançada, complicações gestacionais, uso de ácido valproico e exposição a rubéola como riscos relevantes (Alshawsh et al., 2024). Infecções virais, como citomegalovírus, deficiências nutricionais e produtos químicos também são destacados (Khodoruth et al., 2024).

Fatores como pesticidas, poluição do ar e hipoxia perinatal não causam TEA diretamente, mas interagem com predisposições genéticas (Takeda et al., 2024). A exposição a metais pesados, rubéola, idade paterna avançada e complicações gestacionais, como infecções e uso de medicamentos, também são destacados (Kuodza et al., 2024). A exposição ao poluente 1-nitropireno altera a hidroximetilação do DNA no cérebro fetal, induzindo comportamentos autistas (Zhao et al., 2024). Medicamentos como ácido valproico, paracetamol, opioides e antidepressivos podem induzir alterações epigenéticas (Csoka et al., 2024). Estressores que afetam os níveis de noradrenalina também influenciam o desenvolvimento neuronal (Ishino et al., 2024).

Fatores ambientais como estresse, poluição, tabagismo e nutrição interagem com o padrão epigenético, afetando a metilação do DNA (Mouat et al., 2024). A exposição paterna ao ácido valproico também pode modificar espermatozoides, alterando a expressão gênica embrionária (Martin; Braillon, 2024). O estresse químico e psicológico pré-natal impacta o eixo HPA do feto e aumenta o risco de TEA (Oh et al., 2024). Infecções, toxinas e estresse são fatores amplamente reconhecidos como ambientais no risco de autismo (Posar; Visconti, 2023; Rabeling; Goolam, 2023). Dieta materna, poluentes e estresse foram igualmente destacados (Torres, 2023), com foco nas alterações epigenéticas associadas (Ruggieri; Arberas, 2022; Santos et al., 2022).

Outros fatores ambientais como dieta rica em gorduras, ganho de peso gestacional, ausência de suplementação de ácido fólico, parto prematuro, idade materna avançada e áreas rurais foram associados à gravidade do TEA (Gawlińska et al.,

2021; Stoccoro et al., 2022). Diferenças na idade dos pais, complicações na gestação e histórico familiar de doenças mentais também foram citadas (Banerjee; Adak, 2022). A metilação do DNA placentário, influenciada por nascimento prematuro, também representa um risco (Bahado-Singh et al., 2022). A idade biológica avançada dos pais aparece como fator de risco (Song et al., 2022). Ainda, há estudos que apontam para fatores ambientais não especificados como influenciadores da composição celular e da metilação do DNA (Jangjoo et al., 2021; García-Ortiz et al., 2021; Abdolmaleky et al., 2021; Masini et al., 2020).

4. Conclusão

Nesta revisão bibliográfica, percebeu-se que o Transtorno do Espectro Autista (TEA) está ligado a uma combinação de mutações genéticas e fatores ambientais. Estudos indicam que alterações em genes relacionados à comunicação entre neurônios, controle epigenético e desenvolvimento do sistema nervoso são importantes para o surgimento do transtorno. Ao mesmo tempo, fatores ambientais como infecções na gravidez, exposição a poluentes, estresse da mãe durante a gestação, uso de certos medicamentos e idade avançada dos pais também têm influência, por meio de mudanças epigenéticas.

Dessa forma, reforça-se a importância da compreensão de que o autismo possui uma etiologia multifatorial, não sendo possível atribuir uma causa única, visto que, existem componentes genéticos e ambientais atuando de maneira correlacionada no desenvolvimento do transtorno. O entendimento desses fatores é essencial para aprofundar o conhecimento a nível científico sobre o TEA e aprimorar os critérios diagnósticos, contribuindo para uma identificação precoce e mais precisa dos casos. Assim, o avanço nas pesquisas torna-se indispensável para acompanhar as nuances desse espectro e oferecer suporte adequado às diferentes necessidades dos indivíduos com TEA.

Referências

- Abdolmaleky, H. M., Alam, R., Nohesara, S., Deth, R. C. & Zhou, J-R. (2024). IPSC-Derived Astrocytes and Neurons Replicate Brain Gene Expression, Epigenetic, Cell Morphology and Connectivity Alterations Found in Autism. *Cells*. 13(13), 23-34. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells13131095>.
- Abdolmaleky, H. M. Zhou, J-R. & Thiagalingam, S. (2021). Cataloging Recent Advances in Epigenetic Alterations in Major Mental Disorders and Autism. *Epigenomics*. 13(15), 1231-45. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/epi-2021-0074>.
- Alshawsh, M., Wake, M., Gecz, J., Corbett, M., Saffery, R., Pitt, J., Greaves, R., Williams, K., Field, M. & Cheong, J. (2024). Epigenomic newborn screening for conditions with intellectual disability and autistic features in Australian newborns. *Epigenomics*. 16(18), 1203-214. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17501911.2024.2402681>.
- Arberas, C. & Ruggieri, V. (2019). Autismo. Aspectos genéticos y biológicos [Autism. Genetic and biological aspects]. *Medicina* (B Aires). 79(Suppl 1):16-21. Spanish. PMID: 30776274. Bahado-Singh, R. O., Vishweswaraiah, S., Aydas, B. & Radhakrishna, U. (2021). Artificial intelligence and placental DNA methylation: newborn prediction and molecular mechanisms of autism in preterm children. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 35(250), 8150-9. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1963704>.
- Banerjee, N. & Adak, P. (2022). Birth related parameters are important contributors in autism spectrum disorders. *Scientific Reports*. 12(1), 110-34. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-18628-4>.
- Booth, A., Sutton, A., & Papaioannou, D. (2016). *Systematic approaches to a successful literature review* (2nd ed.). SAGE.
- Canuto, L. T. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicologia em Revista*. 26(1), 83-102. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. <http://dx.doi.org/10.5752/p.1678-9563.2020v26n1p82-100>.
- Casanova, E. L., Sharp, J. L., Chakraborty, H., Sumi, N. S. & Casanova, M. F. (2016). Genes with high penetrance for syndromic and non-syndromic autism typically function within the nucleus and regulate gene expression. *Molecular Autism*. 7(1), 45-56. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13229-016-0082-z>.
- Casarín, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Correia, T. L. B.V., Cunha, T. F. Q., Andrade, E., Santos, R. C., Maciel, E. A. F., Silva, F. M. R., Pena, L., Carvalho, T. V. & Pena, H. P. (2021). Alterações epigenéticas no transtorno do espectro do autismo: uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*. 11, e369101119449. doi: 10.33448/rsd-v10i11.19449. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19449>.
- Coskunpinar, E. M., Tur, S., Binici, N. C. & Songür, C. Y. (2023). Association of GABRG3, GABRB3, HTR2A gene variants with autism spectrum disorder. *Gene*. 870, 147-399. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2023.147399>.

Csoka, A. B., Kouhen, N., Bennani, S., Getachew, B., Aschner, M. & Tizabi, Y. (2024). Roles of Epigenetics and Glial Cells in Drug-Induced Autism Spectrum Disorder. *Biomolecules*. 14(4), 37-43. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom14040437>.

Dorsey, S. G., Moccia, E., Lane, M. V. & Krueger, B. K. (2024). Rapid effects of valproic acid on the fetal brain transcriptome: implications for brain development and autism. *Translational Psychiatry*. 14(1), 23-49. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-024-03179-1>.

Duffney, L. J., Valdez, P., Tremblay, M. W., Cao, X., Montgomery, S., McConkie-Rosell, A. & Jiang, Y-H. (2018). Epigenetics and autism spectrum disorder: a report of an autism case with mutation in h1 linker histone hist1h1e and literature review. *American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 177(4), 426-33. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32631>.

Dunn, J. T., Guidotti, A. & Grayson, D. R. (2024). Behavioral and Molecular Characterization of Prenatal Stress Effects on the C57BL/6J Genetic Background for the Study of Autism Spectrum Disorder. *Eneuro*. 11(2), 186-202. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/eneuro.0186-23.2024>.

Escher, J., Yan, W., Rissman, E. F., Wang, H-L. V., Hernandez, A. & Corces, V. G. (2021). Beyond Genes: germline disruption in the etiology of autism spectrum disorders. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*. 52 (10), 4608-24. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-021-05304-1>.

Evêncio, K. M. M. & Fernandes, G. P. (2019). História do Autismo: compreensões iniciais / the history of autism. *Id On Line Revista de Psicologia*. 13(47), 133-8. Lepidus Tecnologia. <http://dx.doi.org/10.14295/idonline.v13i47.1968>.

Feinberg, J., Schrott, R., Ladd-Acosta, C., Newschaffer, C. J., Hertz-Pannier, I., Croen, L. A., Fallin, M. D., Feinberg, A. P. & Volk, H. E. (2023). Epigenetic changes in sperm are associated with paternal and child quantitative autistic traits in an autism-enriched cohort. *Molecular Psychiatry*. 29(1), 43-53. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-023-02046-7>.

Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230-235. <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>

Freitag, C. M., Chiocchetti, A. G., Haslinger, D., Yousaf, A. & Waltes, R. (2022). Genetische Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die neurale Entwicklung bei Autismus-Spektrum-Störungen. *Zeitschrift Für Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie*. 50(30), 187-202. Hogrefe Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1024/1422-4917/a000803>.

Freitas, A. M., Brunoni, D. & Mussolini, J. L. (2017). Transtorno do espectro autista: estudo de uma série de casos com alterações genéticas. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. 17(2), 101-10. GN1 Sistemas e Publicações Ltd.. <http://dx.doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v17n2p101-110>.

García-Ortiz, M. V., Latorre-Angular, M. J., Morales-Ruiz, T., Gómez-Fernández, A., Flores-Rojas, K., Gil-Campos, M., Martín-Borreguero, P., Ariza, R. R., Roldán-Arjona, T. & Pérez-na Vero, J. L. (2021). Analysis of Global and Local DNA Methylation Patterns in Blood Samples of Patients With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers In Pediatrics*. 9. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.685310>.

Gawlińska, K., Gawliński, D., Borczyk, M., Korostyński, M., Przegaliński, E. & Filip, M. (2021). A Maternal High-Fat Diet during Early Development Provokes Molecular Changes Related to Autism Spectrum Disorder in the Rat Offspring Brain. *Nutrients*. 13(9), 32-45. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093212>.

Hamm, C. A. & Costa, F. F. (2015). Epigenomes as therapeutic targets. *Pharmacology & Therapeutics*. 151, 72-86. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.03.003>.

Herrera, M. L., Paraíso-Luna, J., Bustos-Martínez, I. & Barco, Á. (2024). Targeting epigenetic dysregulation in autism spectrum disorders. *Trends In Molecular Medicine*. 30(11), 1028-46. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.004>.

Ishino, F., Itoh, J., Matsuzawa, A., Irie, M., Suzuki, T., Hiraoka, Y., Yoshikawa, M. & Kaneko-Ishino, T. (2024). RTL4, a Retrovirus-Derived Gene Implicated in Autism Spectrum Disorder, Is a Microglial Gene That Responds to Noradrenaline in the Postnatal Brain. *International Journal Of Molecular Sciences*. 25(24), 17-28. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252413738>.

Jangjoo, M., Goodman, S. J., Choufani, S., Trost, B., Scherer, S. W., Kelley, E., Ayub, M., Nicolson, R., Georgiades, S. & Crosbie, J. (2021). An Epigenetically Distinct Subset of Children With Autism Spectrum Disorder Resulting From Differences in Blood Cell Composition. *Frontiers In Neurology*. 12. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.612817>.

Khoodoruth, M. A. S., Khoodoruth, W. N. C-K., & Alwani, R. A. (2024). Exploring the epigenetic landscape: the role of 5-hydroxymethylcytosine in neurodevelopmental disorders. *Cambridge Prisms: Precision Medicine*. 2, 22-34. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/pcm.2024.2>.

Kuodza, G., Kawai, R. & Lasalle, J. M. (2024). Intercontinental insights into autism spectrum disorder: a synthesis of environmental influences and dna methylation. *Environmental Epigenetics*. 10 (1), 10-24. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eepl/dvae023>.

Lasalle, J. M. (2023). Epigenomic signatures reveal mechanistic clues and predictive markers for autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*. 28(5), 1890-901. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01917-9>.

Leva, F., Arnoldi, M., Santarelli, S., Massonot, M., Lemée, M. V., Bon, C., Pellegrini, M., Castellini, M. E., Zarantonello, G. & Messina, A. (2025). SINEUP RNA rescues molecular phenotypes associated with CHD8 suppression in autism spectrum disorder model systems. *Molecular Therapy*. 33(3), 1180-96. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.043>.

Lim, M., Carollo, A., Dimitriou, D. & Esposito, G. (2018). Recent Developments in Autism Genetic Research: a scientometric review from 2018 to 2022. *Genes*. 13(9), 1646-80. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/genes13091646>.

Martin, M. & Braillon, A. (2024). Sperm epigenetic mechanisms in autism spectrum disorders. The valproate case illustrates an enduring and systemic failure. *Molecular Psychiatry*. 29(94), 1163-4. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-023-02401-8>.

Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A. F., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R. & Zavattari, P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *International Journal Of Molecular Sciences*. 21 (21), 8290. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21218290>.

Minayo, M. C. S. (2014). *O desafio do conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde* (14^a ed.). Hucitec.

Moschetti, A., Giangreco, M., Ronfani, L., Cervellera, S., Ruffilli, M. P., Nume, C., Barbi, E., Servidio, A. G. (2024). An ecological study shows increased prevalence of autism spectrum disorder in children living in a heavily polluted area. *Scientific Reports*. 14(1), 35-49. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-67980-0>.

Mouat, J. S., Krigbaum, N. Y., Hakam, S., Thrall, E., Kuodza, G. E., Mellis, J., Yasui, D. H., Cirillo, P. M., Ludena, Y. & Schmidt, R. J. (2024). Sex-specific DNA methylation signatures of autism spectrum disorder in newborn blood. *Biorxiv*. p. 30-5. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2024.07.11.603098>.

Muratori, F. (2014). O diagnóstico precoce no autismo: guia prático para pediatras. Trad. Camilla Carmelo de Siervi e Daniele de Brito Wanderley. Ed. Núcleo Interdisciplinar de Intervenção Precoce de Bahia: Salvador. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=4429303&pid=S1983-3482201800030000600034&lng=pt.

Ocaña-Fernández, Y., & Fuster-Guillén, D. (2021). Revisión bibliográfica: un método científico para la construcción del conocimiento. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria*, 7(4), 35–48.

Oh, M., Yoon, N-H., Kim, S. A. & Yoo, H. J. (2024). Epigenetic Insights into Autism Spectrum Disorder: dna methylation levels of nr3c1, ascl1, and foxo3 in korean autism spectrum disorder sibling pairs. *Clinical Psychopharmacology And Neuroscience*. 22(4), 635-45. Korean College of Neuropsychopharmacology. <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.24.1188>.

Oliveira, A. C., & Bastos, C. L. (2020). Revisão bibliográfica: conceitos e metodologias. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 5(9), 1–10.

Pereira A. S. et al. (2018). Metodología da pesquisa científica. [free e-book]. Ed.UAB/NTE/UFSM. Posar, A. (2023). Autism Spectrum Disorder in 2023: a challenge still open. *Turkish Archives Of Pediatrics*. 6(58), 566-71. AVES YAYINCILIK A.Ş. <http://dx.doi.org/10.5152/turkarchpediatr.2023.23194>.

Rabeling, A. & Goolam, M. (2022). Cerebral organoids as an in vitro model to study autism spectrum disorders. *Gene Therapy*. 30(9), 659-69. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41434-022-00356-z>.

Ramaswami, G., Won, H., Gandal, M. J., Haney, J., Wang, J. C., Wong, C. C. Y., Sun, W., Prabhakar, S., Mill, J. & Geschwind, D. H. (2020). Integrative genomics identifies a convergent molecular subtype that links epigenomic with transcriptomic differences in autism. *Nature Communications*. 11(1), 53-89. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18526-1>.

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*. 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

Rother, E. T. (2020). Revisões narrativas: atualizações e orientações para autores. *Acta Paulista de Enfermagem*, 33, e-ED00001. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020ed00001>

Ruggieri, V. & Arberas, C. (2022). Mecanismos epigenéticos involucrados en la génesis del autismo [Epigenetic mechanisms involved in the genesis of autism]. *Medicina (B Aires)*. 82(Suppl 1):48-53. Spanish. PMID: 35171808.

Santos, J. X., Rasga, C., Marques, A. R., Martinho, H., Asif, M., Vilela, J., Oliveira, G., Sousa, L., Nunes, A. & Vicente, A. M. (2022). A Role for Gene-Environment Interactions in Autism Spectrum Disorder Is Supported by Variants in Genes Regulating the Effects of Exposure to Xenobiotics. *Frontiers In Neuroscience*. 16, 27-34. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2022.862315>.

Shao, W., Su, Y., Liu, J., Liu, Y., Zhao, J. & Fan, X. (2024). Understanding the link between different types of maternal diabetes and the onset of autism spectrum disorders. *Diabetes & Metabolism*. 50 (4), 101543. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2024.101543>.

Sleczinski, S. K., Giamberardino, S. N., Spanos, M., Hauser, A. C., Gibson, J. R., Chandrasekhar, T., Treslles, M. P., Rockhill, C. M., Palumbo, M. L. & Cundiff, A. W. (2023). Genetic and epigenetic signatures associated with plasma oxytocin levels in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Research*. 16(3), 502-23. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2884>

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339. Song, A. Y., Bakulski, K., Feinberg, J. I., Newschaffer, C., Croen, L. A., Hertz-Pannier, I., Schmidt, R. J., Farzadegan, H., Lyall, K. & Fallin, M. (2022). Daniele. Associations between accelerated parental biologic age, autism spectrum disorder, social traits, and developmental and cognitive outcomes in their children. *Autism Research*. 15 (12), 2359-2370. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2822>.

Stoccoro, A., Gallo, R., Calderoni, S., Cagiano, R., Muratori, F., Migliore, L., Grossi, E. & Coppedè, F. (2022). Artificial Neural Networks Reveal Sex Differences in Gene Methylation, and Connections Between Maternal Risk Factors and Symptom Severity in Autism Spectrum Disorder. *Epigenomics*. 14(19), 1181-95. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/epi-2022-0179>.

Su, L., Zhang, M., Ji, F., Zhao, J., Wang, Y., Wang, W., Zhang, S., Ma, H., Wang, Y. & Jiao, J. (2022). Microglia homeostasis mediated by epigenetic ARID1A regulates neural progenitor cells response and leads to autism-like behaviors. *Molecular Psychiatry*. 29(6), 1595-609. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01703-7>.

Takeda, T., Makinodan, M., Toritsuka, M. & Iwata, N. (2024). Impacts of adverse childhood experiences on individuals with autism spectrum disorder. *Current Opinion In Neurobiology*. 89, 102-10. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2024.102932>.

Tamizkar, K. H., Ghafouri-Fard, S., Omrani, M. D., Pouresmaeili, F., Arsang-Jang, S. & Taheri, M. (2021). Altered expression of lncRNAs in autism spectrum disorder. *Metabolic Brain Disease*. 36(5), 983-90. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-021-00681-z>.

Torres, G., Mourad, M., Iqbal, S., Moses-Fynn, E., Pandita, A., Siddhartha, S. S., Sood, R. A., Srinivasan, K., Subbaiah, R. T. & Tiwari, A. (2023). Conceptualizing Epigenetics and the Environmental Landscape of Autism Spectrum Disorders. *Genes.* 14(9), 17-34. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/genes14091734>.

Weber-Stadlbauer, U. (2017). Epigenetic and transgenerational mechanisms in infection-mediated neurodevelopmental disorders. *Translational Psychiatry.* 7(5), 25-34. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.78>.

Wieting, J., Jahn, K., Bleich, S., Deest, M. & Frieling, H. (2024). Sex differences in MAGEL2 gene promoter methylation in high functioning autism - trends from a pilot study using nanopore Cas9 targeted long read sequencing. *Bmc Medical Genomics.* 17(1), 27-35. 9)