

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A INFLUÊNCIA DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO TDAH E AUTISMO NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Alanna Leticia do Carmo Aquino¹

Jamile Magalhães Ferreira²

RESUMO

Desde a concepção até a adolescência, o cérebro humano em desenvolvimento atravessa transformações profundas que moldam o comportamento, a cognição e as habilidades socioemocionais, tornando-o especialmente sensível a influências ambientais. Entre essas influências, os desreguladores endócrinos (DEs) – como ftalatos, bisfenol A (BPA), substâncias perfluoroalquiladas (PFAS), compostos organoclorados e o dietilestilbestrol (DES), dentre outros – emergem como ameaças significativas ao interferirem nas funções hormonais essenciais para o neurodesenvolvimento. Diante da natureza multifatorial do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), é imperativo compreender como a exposição a DEs pode atuar como desencadeante ou exacerbador dessas condições, contribuindo para estratégias de prevenção e intervenções que protejam o desenvolvimento neuropsiquiátrico infantil e adolescente. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, analisando os estudos disponíveis sobre a exposição aos principais tipos de DEs e seus efeitos no desenvolvimento de TEA e TDAH em crianças e adolescentes. Para identificar estudos relevantes que pudessem responder à questão central, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados SCIELO, PubMed e Science Direct. A busca inicial resultou em 1.694 estudos e, após a aplicação de critérios de seleção e elegibilidade, 13 estudos foram incluídos na síntese qualitativa final. De forma geral, os estudos sobre a relação entre DEs e TEA apresentam resultados variados: enquanto algumas pesquisas apontaram para associações significativas entre a exposição pré-natal a compostos como triclosan e BPA e o aumento de sintomas de TEA, com variações entre meninos e meninas, outras não identificaram vínculos sólidos. Em contraste, os achados para TDAH foram mais consistentes, com diversas pesquisas confirmando que a exposição a ftalatos e outros DEs, tanto na gestação quanto na infância e adolescência, está associada ao aumento de sintomas de desatenção e hiperatividade, embora com algumas diferenças de susceptibilidade entre os sexos. Os achados desta revisão apontam para a contínua necessidade de estudos metodologicamente robustos sobre os impactos dos DEs na saúde infantil, que examinem diversas janelas de exposição e considerem efeitos diferenciais, como os relacionados ao sexo biológico, dentre outros fatores. Esse avanço é fundamental para aprofundar o entendimento sobre a influência dos DEs no neurodesenvolvimento de fetos, crianças e adolescentes e para fundamentar estratégias e políticas eficazes voltadas à promoção da saúde e do neurodesenvolvimento infanto-juvenil.

Palavras-Chave: Disruptores Endócrinos. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Transtorno do Espectro Autista.

¹ Discente do Curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

² Orientadora. Docente do Curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

INTEGRATIVE REVIEW OF ENDOCRINE DISRUPTORS INFLUENCE ON ADHD AND AUTISM IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Alanna Leticia do Carmo Aquino³

Jamile Magalhães Ferreira⁴

ABSTRACT

From conception through adolescence, the developing human brain undergoes profound transformations that shape behavior, cognition, and socioemotional skills, rendering it particularly susceptible to environmental influences. Among these, endocrine disruptors (EDCs) – including phthalates, bisphenol A (BPA), perfluoroalkyl substances (PFAS), organochlorine compounds, and diethylstilbestrol (DES), among others – emerge as significant threats by interfering with hormonal functions essential to neurodevelopment. Given the multifactorial nature of Autism Spectrum Disorder (ASD) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), it is crucial to understand how exposure to EDs may trigger or exacerbate these conditions, contributing to prevention strategies and interventions that protect children and adolescent's neuropsychiatric development. This study aimed to conduct an integrative literature review, analyzing available studies on exposure to major EDCs and their effects on the development of ASD and ADHD in children and adolescents. To identify relevant studies that could answer the central research question, a systematic search was conducted in the SCIELO, PubMed, and Science Direct databases. The initial search yielded 1.694 studies, and after applying selection and eligibility criteria, 13 studies were included in the final qualitative synthesis. Overall, studies on the relationship between EDCs and ASD presented varied results: while some research indicated significant associations between prenatal exposure to compounds like triclosan and BPA and increased ASD symptoms, with variations between boys and girls, other studies did not find strong links. In contrast, findings for ADHD were more consistent, with several studies confirming that exposure to phthalates and other EDs during gestation, childhood, and adolescence is associated with an increase in inattention and hyperactivity symptoms, although with some sex-related differences in susceptibility. The findings of this review underscore the continued need for methodologically robust studies on the impacts of EDCs on child health that examine various windows of exposure and consider differential effects, such as those related to biological sex, among other factors. Advancing this understanding is fundamental to deepening insights into the influence of EDCs on fetal, child, and adolescent neurodevelopment and to supporting effective strategies and policies aimed at promoting neurodevelopmental and child health.

Keywords: Endocrine Disruptors. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Autism Spectrum Disorder.

¹ Discente do Curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

² Orientadora. Docente do Curso de Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

INTRODUÇÃO

A compreensão do neurodesenvolvimento infantil é essencial para desvendar como o cérebro humano se forma e se adapta desde os primeiros estágios da vida. Desde a concepção até a adolescência, o sistema nervoso passa por transformações profundas que influenciam o comportamento, a cognição e as habilidades socioemocionais (LARSEN, LUNA, 2018; PRITSCHET et al., 2024). Durante esses períodos cruciais, o cérebro está em constante evolução, estabelecendo conexões neurais que servirão de alicerce para o aprendizado e a interação com o ambiente (LARSEN, LUNA, 2018; MARZOLA et al., 2023; PRITSCHET et al., 2024). Essa plasticidade neurobiológica torna o desenvolvimento infantil notadamente sensível a influências externas, sejam elas positivas ou negativas, destacando como sendo de grande importância a investigação dos fatores que podem afetar esse processo complexo (MARZOLA et al., 2023; ÖZEL, RÜEGG, 2023).

Nesse contexto, os disruptores endócrinos (DEs), também denominados desreguladores endócrinos, emergem como uma classe de compostos ambientais que desafiam a integridade do desenvolvimento neurobiológico humano. DEs são definidos como substâncias químicas que interferem na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação dos hormônios naturais responsáveis pela manutenção da homeostase e da regulação de funções biológicas no organismo (BRAUN et al., 2017; RAMÍREZ et al., 2022; ZOELLER et al., 2012). Dentre os DEs mais comumente estudados, incluem-se ftalatos, bisfenol A (BPA), substâncias perfluoroalquiladas (PFAS), compostos organoclorados e, historicamente, o dietilestilbestrol (DES), cada qual exercendo efeitos específicos no desenvolvimento hormonal e neurobiológico.

Os ftalatos, por exemplo, são plastificantes amplamente utilizados em produtos plásticos para conferir flexibilidade a materiais como cloreto de polivinila (PVC), além de serem encontrados em cosméticos, produtos de higiene pessoal e brinquedos (ÖZEL, RÜEGG, 2023; RADKE et al., 2017; RAMÍREZ et al., 2022). Estes compostos são conhecidos por atuar como antiandrogênicos, inibindo a ação dos hormônios masculinos durante o desenvolvimento, sendo esse efeito bastante preocupante, sobretudo durante períodos de plasticidade elevada, como a gestação e a primeira infância, pois interfere diretamente na organização e maturação de redes neurais essenciais para funções cognitivas e comportamentais (RADKE et al., 2017; RAMÍREZ et al., 2022). Por sua vez, o bisfenol A (BPA) é um interferente endócrino, pois tem ação estrogênica, podendo ser encontrado em plásticos policarbonatos e resinas epóxi, utilizados em garrafas, recipientes de alimentos, revestimentos de latas e até em materiais odontológicos

(MANZOOR et al., 2022). Sua capacidade de mimetizar a ação dos estrogênios endógenos resulta em disfunções na sinalização hormonal durante períodos críticos do desenvolvimento neuroendócrino (MUSTIELES et al., 2015).

As substâncias perfluoroalquiladas (PFAS), outro grupo significativo de DEs, são amplamente utilizadas devido à sua resistência ao calor, água e óleo, sendo encontradas em embalagens de alimentos, tecidos impermeáveis, utensílios antiaderentes e espumas de combate a incêndio (ÖZEL, RÜEGG, 2023). Sua persistência no ambiente e no organismo humano, associada ao seu potencial de interferência na sinalização hormonal, torna esses compostos particularmente preocupantes para a saúde pública, principalmente em relação ao desenvolvimento infantil, e estudos demonstraram que os PFAS podem afetar a função tireoidiana, um regulador crítico do desenvolvimento cerebral, resultando em impactos adversos na memória, atenção e outras funções cognitivas (SKOGHEIM et al., 2020; HAMRA et al., 2019).

Os compostos organoclorados, como pesticidas e PCBs (bifenilas policloradas), são conhecidos por seu impacto adverso de longa duração no sistema nervoso em desenvolvimento. Embora seu uso tenha sido amplamente restringido em muitos países, sua persistência ambiental faz com que ainda sejam detectáveis em amostras de sangue e tecidos humanos, incluindo cordão umbilical e leite materno (QI et al., 2022; TORRES-MORENO, 2023).

Do ponto de vista histórico, o dietilestilbestrol (DES) é um exemplo emblemático dos riscos associados à exposição a DEs. Utilizado entre as décadas de 1940 e 1970 para prevenir complicações na gravidez, este estrogênio sintético foi mais tarde relacionado a uma série de problemas de saúde, incluindo malformações genitais e aumento do risco de câncer em filhas de mulheres expostas durante a gestação (KIUMOURTZOGLU et al., 2018; ÖZEL, RÜEGG, 2023). Esse caso exemplifica de maneira nítida como a exposição a DEs durante a gestação pode ter consequências duradouras e transgeracionais, sendo uma importante advertência sobre os potenciais riscos associados à exposição a outros DEs presentes no ambiente contemporâneo.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio neurológico complexo caracterizado por déficits persistentes nas habilidades de comunicação social e pela presença de comportamentos repetitivos, estereotipados e/ou restritos. Essa condição apresenta uma disparidade considerável de incidência entre os sexos, com uma razão estimada de quatro meninos para cada menina diagnosticada, indicando uma susceptibilidade diferencial que pode envolver tanto fatores genéticos quanto hormonais (MAENNER et al., 2023; SOTELO-OROZCO et al., 2024). Embora as causas subjacentes ao TEA não sejam completamente

compreendidas, é amplamente aceito que esse transtorno seja multifatorial, envolvendo uma complexa interação gene-ambiente, na qual múltiplos fatores ambientais são capazes de desencadear ou exacerbar uma predisposição genética existente (QIN et al., 2024; SOTELO-OROZCO et al., 2023).

Por sua vez, o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é outro transtorno neurocomportamental de prevalência crescente, sobretudo na infância, marcado por um padrão persistente de desatenção, hiperatividade e impulsividade que pode interferir significativamente na vida escolar, familiar e social da criança (WATKINS et al., 2022). Esse distúrbio não se limita à infância, uma vez que muitos dos sintomas persistem na adolescência e vida adulta, afetando a capacidade de realização pessoal e profissional dos indivíduos (SHOAFF et al., 2020).

Dada a complexidade do TEA e do TDAH e o papel multifatorial de fatores genéticos e ambientais, é essencial compreender como a exposição a DEs pode atuar como desencadeante ou fator exacerbador desses transtornos. Identificar estas possíveis associações contribui não apenas para a compreensão etiológica, mas também para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenções voltadas à redução do impacto dos DEs na saúde neuropsiquiátrica infantil.

Assim, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, analisando os estudos disponíveis sobre a exposição aos principais tipos de DEs e seus efeitos no desenvolvimento de TEA e TDAH em crianças e adolescentes. Essa revisão busca identificar padrões de vulnerabilidade, explorar a interação entre fatores ambientais e genéticos, e oferecer uma visão abrangente sobre os mecanismos de ação desses compostos, visando fornecer subsídios para futuras pesquisas e para a formulação de estratégias e políticas de saúde voltadas à proteção do neurodesenvolvimento infantil e do adolescente.

METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão integrativa da literatura, metodologia que possibilita tanto a síntese do conhecimento existente quanto a aplicação prática dos achados científicos mais relevantes (SOUZA, SILVA e CARVALHO, 2010). Para sua condução, seguiram-se as seis etapas propostas por Souza, Silva e Carvalho (2010): (I) formulação da pergunta norteadora; (II) busca e seleção da literatura; (III) extração dos dados; (IV) avaliação crítica dos estudos incluídos; (V) análise dos resultados; e (VI) apresentação da revisão integrativa.

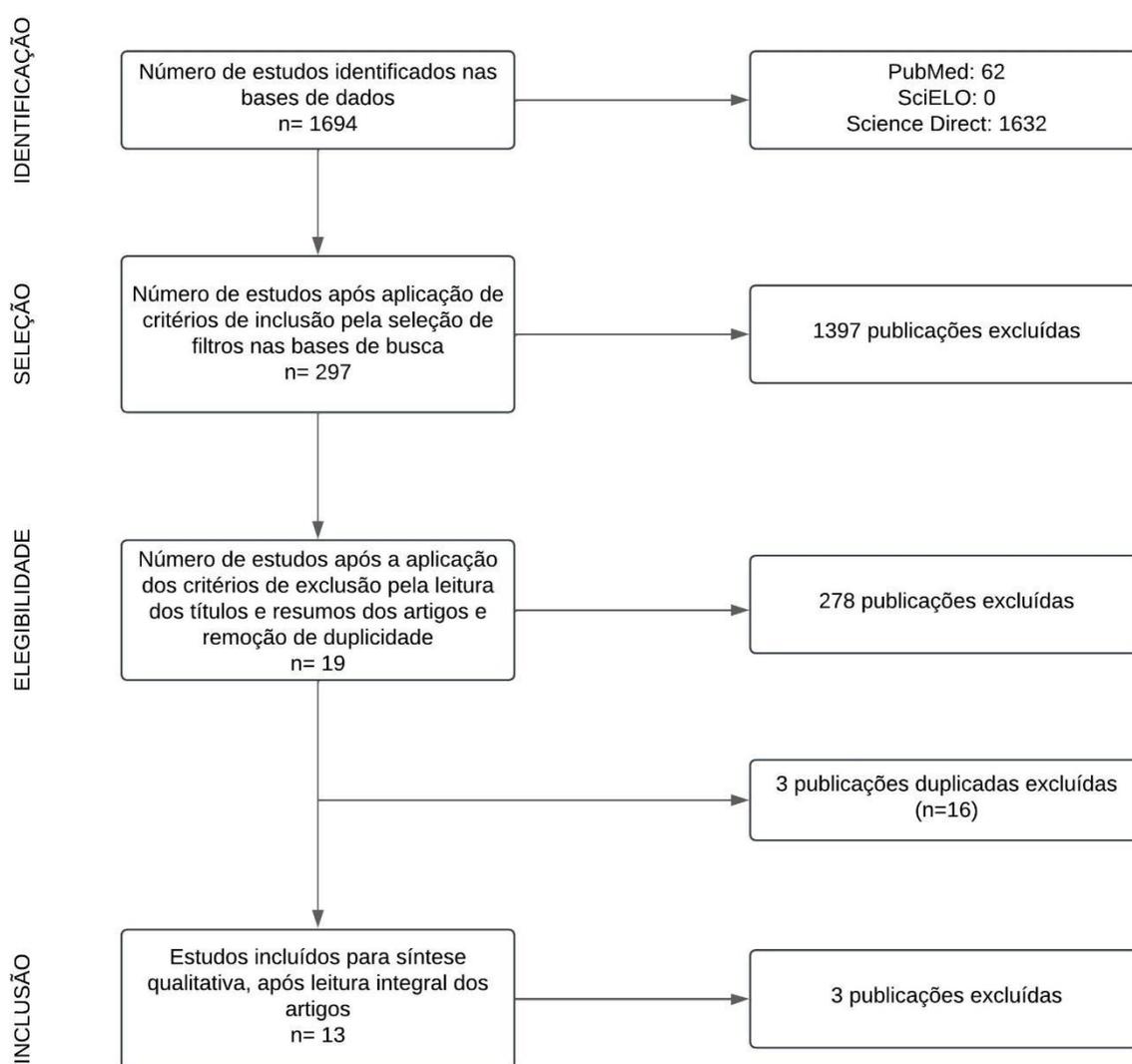
A pergunta norteadora desta pesquisa foi delineada por meio da estratégia PVO (População, Variável e Desfecho), uma ferramenta amplamente utilizada para definir questões de pesquisa com rigor metodológico (BIRUEL, PINTO, 2012). Assim, estabeleceu-se a questão: “Como a exposição a desreguladores endócrinos impacta o neurodesenvolvimento em populações infantis, com especial foco nos diagnósticos de TDAH e autismo?”. Neste contexto, considerou-se como População a faixa etária infantil (0-12 anos) e adolescente (13-17 anos), como Variável a exposição aos desreguladores endócrinos, e como Desfecho os efeitos no neurodesenvolvimento, especificamente o autismo e o TDAH. Essa formulação, baseada na estratégia PVO, permitiu uma análise ampla sobre as associações entre desreguladores endócrinos e neurodesenvolvimento, ao mesmo tempo em que possibilitou um aprofundamento em dados clínicos específicos dos efeitos neurológicos e comportamentais característicos do TDAH e do autismo.

Para identificar estudos relevantes que pudessem responder à questão central, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados SCIELO, PubMed e Science Direct. A escolha dos descritores pautou-se nas terminologias indexadas em inglês (MeSH) e português (DeCS), organizadas conforme os seguintes eixos: população considerada (“Child”, “Infant”, “Adolescent” e “Fetus” ou “Criança”, “Lactente”, “Adolescente” e “Feto”); desreguladores endócrinos (“Endocrine Disruptors” ou “Disruptores Endócrinos”); e efeitos no neurodesenvolvimento (“ADHD”, “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”, “Autism” e “Autism Spectrum Disorders” ou “TDAH”, “Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade”, “Autismo” e “Transtorno de Espectro Autista”). A estratégia de busca foi configurada utilizando os operadores booleanos AND e OR, de modo a combinar os descritores de maneira abrangente e precisa, cobrindo adequadamente as áreas de interesse.

Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra e gratuitamente, publicados em português ou inglês e nos últimos dez anos (2015-2024), para garantir a atualidade das evidências analisadas. Não foram encontrados artigos publicados originalmente em português. Excluíram-se artigos de opinião, editoriais, comunicações científicas, correspondências, conferências, diretrizes, relatos de caso e revisões (com ou sem meta-análise). Também foram excluídas pesquisas realizadas com populações não humanas e modelos experimentais (animais, placenta, *zebrafish*, estudos *in vitro* e *in silico*, dentre outros), além daquelas que não abordavam a faixa etária infantil e estudos que não responderam satisfatoriamente à questão norteadora.

Seguindo uma adaptação do fluxograma PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021), o processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas rigorosas, assegurando a transparência e integridade dos dados extraídos. Inicialmente, a busca resultou em 1.694 estudos. Após a aplicação dos filtros de inclusão (acesso ao texto completo gratuito, idiomas português ou inglês, e data de publicação nos últimos dez anos), restaram 297 publicações. Prosseguiu-se com a leitura dos títulos e resumos, aplicando-se os critérios de exclusão, o que reduziu o conjunto para 19 artigos. Destes, 3 estavam duplicados nas bases PubMed e Science Direct, restando, então, 16 artigos para serem lidos na íntegra. Ao final, 13 estudos foram incluídos na síntese qualitativa, enquanto 3 foram excluídos. A Figura 1 apresenta o fluxograma que ilustra este processo.

Figura 1 – Fluxograma ilustrativo do processo de seleção dos artigos que compõem a revisão



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Os 3 artigos lidos integralmente, mas que foram excluídos da síntese qualitativa final, apesar de abordarem desreguladores endócrinos, não investigaram diretamente a associação entre exposição a essas substâncias e os desfechos específicos de TEA ou TDAH na população considerada por este estudo. As razões desta exclusão incluíram o foco em desfechos fora do escopo, como dificuldades comportamentais inespecíficas e o uso de marcadores indiretos de exposição, como níveis em líquido amniótico, que limitam a aplicabilidade dos resultados para a análise de impactos no neurodesenvolvimento em TEA e TDAH.

Destaca-se que por se tratar de um estudo descritivo baseado em fontes de dados públicas, assim, de acordo com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), não há exigência da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa. Tal afirmativa está de acordo com a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A exposição a disruptores endócrinos (DEs) ao longo do desenvolvimento infantil constitui um campo de investigação que suscita profundas reflexões acerca da vulnerabilidade biológica e da complexidade do neurodesenvolvimento humano. Esses compostos, amplamente presentes no ambiente moderno, possuem a capacidade de intervir em processos biológicos essenciais, podendo contribuir para o surgimento de distúrbios neuropsiquiátricos, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). No Quadro 1, são apresentadas as principais informações relacionadas à amostragem, às metodologias e aos resultados de cada artigo selecionado para a síntese qualitativa e, em seguida, segue-se uma discussão que objetiva integrar os resultados destes estudos, explorando as interações entre faixa etária, janelas de exposição, tipos de compostos analisados e associação com o sexo biológico nos desfechos pós-exposição, de modo a delinear uma compreensão mais abrangente sobre os efeitos dos DEs no neurodesenvolvimento.

Quadro 1 – Síntese das principais informações dos artigos incluídos na revisão integrativa

Autoria/ Ano	Amostragem/ Metodologias/ Resultados
Oh et al. (2024)	Esse estudo seguiu 243 crianças entre 8 e 18 anos, previamente classificadas como portadoras de TEA, atraso no desenvolvimento ou outros sinais precoces relacionados, e desenvolvimento típico (grupo controle). Foram coletadas amostras de urina aos 2–5 anos para quantificar 12 metabólitos de ftalatos, com posterior avaliação dos comportamentos relacionados ao TDAH utilizando a <i>Conners-3 Parent Rating Scale</i> . Foram empregados modelos de regressão binomial negativa ajustados para avaliar associações específicas entre concentrações urinárias dos metabólitos e escores de comportamentos inatentos e hiperativos. Os resultados indicaram uma associação

	significativa entre o metabólito MHPP (mono-2-heptil ftalato) e aumentos nos escores de desatenção e hiperatividade, principalmente em crianças com TEA e em meninas.
Sotelo-Orozco et al. (2024)	Esse estudo, parte da coorte MARBLES, investigou a associação entre a exposição a DEs – incluindo ftalatos, fenóis e parabenos – durante a infância (3-6 meses) e o desenvolvimento neurocognitivo, com foco no risco de TEA, desenvolvimento atípico e dificuldades cognitivas. A amostra incluiu 148 participantes, com 188 amostras urinárias coletadas entre 3 e 6 meses de idade. As concentrações de biomarcadores de 32 disruptores endócrinos foram quantificadas e os resultados foram comparados a avaliações diagnósticas clínicas realizadas aos 36 meses. Os resultados mostraram que, em geral, as concentrações de DEs não estavam associadas ao risco aumentado de TEA ou desenvolvimento atípico. No entanto, biomarcadores como o monoetil ftalato (MEP) e os metabólitos do di(2-etilhexil) tereftalato (DEHTP) foram associados a piores resultados nos escores de desenvolvimento cognitivo, especificamente nas habilidades motoras finas e na recepção visual, conforme medido pela <i>Mullen Scales of Early Learning</i> (MSEL).
Wu et al. (2022)	Esse estudo multicêntrico avaliou 1.345 crianças diagnosticadas com TEA e 1.183 crianças neurotípicas (grupo controle), todas entre 2 e 7 anos de idade e provenientes de 13 cidades da China. As concentrações de triclosan (TCS) no sangue das crianças foram medidas, e a exposição pré-natal ao TCS foi inferida pelo uso de produtos antimicrobianos pela mãe durante a gestação. Além disso, os sintomas do TEA foram avaliados por meio de escalas clínicas, como o <i>Autism Behavior Checklist</i> (ABC) e a <i>Childhood Autism Rating Scale</i> (CARS). O estudo encontrou uma associação entre o uso de produtos antimicrobianos pela mãe durante a gravidez e concentrações elevadas de TCS em crianças diagnosticadas com TEA. Crianças com TEA apresentaram níveis de TCS mais altos do que aquelas com desenvolvimento típico. Além disso, o aumento dos níveis de TCS correlacionou-se com uma maior gravidade dos sintomas de TEA, especialmente em meninos.
Haggerty et al. (2021)	Esse estudo transversal investigou a associação entre a exposição pré-natal a ftalatos e os sintomas do TEA em crianças consideradas de baixo risco, utilizando dados da coorte <i>Archives for Research on Child Health</i> (ARCH). Foram analisados 77 pares mãe-filho, sendo a exposição aos ftalatos medida por meio de amostras urinárias da mãe durante a gestação, e os sintomas de TEA avaliados aos 3-6 anos de idade, utilizando a <i>Social Responsiveness Scale-2nd edition</i> (SRS-2) e o <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) para controle de problemas de comportamento gerais. Foram analisados diferentes metabólitos de ftalatos, como monoetil ftalato (MEP), monobutil ftalato (MBP) e monoisobutil ftalato (MiBP). Os resultados indicaram que, de maneira geral, a maioria das associações entre os metabólitos de ftalatos e os sintomas de TEA não foram significativas. Entretanto, após ajuste para problemas de comportamento internalizantes e externalizantes (medidos pelo CBCL), foi observada uma associação significativa entre a concentração de MEP durante a gestação e o aumento dos escores SRS-2 em meninos, indicando uma possível maior susceptibilidade do sexo masculino aos efeitos dos ftalatos. Esta associação não foi observada em meninas, apontando para um efeito diferencial da exposição dependendo do sexo biológico.
Hansen et al. (2021)	Esse estudo prospectivo, parte da <i>Odense Child Cohort</i> , investigou a associação entre a exposição pré-natal ao bisfenol A (BPA) e os sintomas de TEA e TDAH em crianças dinamarquesas de 2 e 5 anos. A exposição ao BPA foi medida a partir de amostras de urina materna coletadas na 28ª semana gestacional, e os sintomas de TEA e TDAH foram avaliados com base na <i>Child Behaviour Checklist</i> (CBCL). O estudo incluiu 658 pares mãe-filho para sintomas de TEA aos 2 anos e 427 pares para os sintomas de TEA e TDAH aos 5 anos. Os resultados mostraram que a exposição ao BPA foi detectada em 85,3% das amostras, mesmo que em níveis baixos (mediana de 1,2 ng/mL). Não foram encontradas associações significativas entre a exposição ao BPA e os sintomas de TEA aos 2 anos, nem com os sintomas de TDAH aos 5 anos. No entanto, uma tendência de aumento dos odds ratios (ORs) foi observada em crianças de 5 anos dentro do terceiro tercil de exposição ao BPA, com escores de TEA acima do 75º percentil (OR = 1,80; IC 95% 0,97–3,32), especialmente em meninas (OR = 3,17; IC 95% 1,85–9,28). Uma

	relação dose-resposta foi observada entre a exposição ao BPA e os escores de TEA aos 5 anos, sendo significativa apenas em meninas.
Watkins et al. (2021)	Esse estudo longitudinal examinou a associação entre a exposição gestacional e peripuberal a ftalatos e o desempenho em atenção durante a infância e adolescência. Os participantes foram parte da coorte ELEMENT no México, e incluíram 221 crianças de 6 a 11 anos e 200 adolescentes de 9 a 18 anos. A exposição aos ftalatos foi medida por amostras de urina coletadas durante a gestação (três vezes ao longo da gravidez) e durante a adolescência (9-18 anos). O desempenho de atenção foi avaliado por meio do teste <i>Conners' Continuous Performance Test</i> (CPT-II e CPT-3). Os resultados indicaram que a exposição intrauterina a metabólitos de ftalatos, como monobenzil ftalato (MBzP), mono-3-carboxipropil ftalato (MCPP) e monobutil ftalato (MBP), foi associada a maiores escores de omissões na adolescência (indicando maior desatenção). Além disso, níveis mais elevados de mono-isobutil ftalato (MiBP) na gestação foram associados a maior variabilidade nos escores de atenção, sugerindo inconsistência no desempenho dos adolescentes. Na análise transversal, níveis elevados de di-2-etilhexil ftalato (DEHP) durante a adolescência foram associados a piores resultados em medidas de inatenção no CPT-3. Esses achados sugerem que a exposição a ftalatos durante a gestação pode ter impactos adversos na atenção, os quais podem se manifestar apenas na adolescência, um período de desenvolvimento neurocognitivo crítico. Não foram encontradas interações significativas relacionadas ao sexo, sugerindo que os efeitos dos ftalatos nos desfechos de atenção foram similares em meninos e meninas.
Shoaff et al. (2020)	Esse estudo transversal avaliou a associação entre a exposição a DEs durante a adolescência e comportamentos relacionados ao TDAH em adolescentes participantes da coorte de New Bedford, nos Estados Unidos. A amostra incluiu 205 adolescentes, com idades médias de 15,3 anos, que forneceram amostras de urina para a quantificação de biomarcadores de ftalatos, parabenos, fenóis e triclocarban. Os comportamentos relacionados ao TDAH foram avaliados por meio das escalas <i>Behavior Assessment System for Children, Second Edition</i> (BASC-2), e <i>Conners Attention Deficit Scale</i> (CADS), a partir de autoavaliações, avaliações dos pais e dos professores. Os resultados indicaram que um aumento de duas vezes nas concentrações de ftalatos antiandrogênicos foi associado a um aumento de 34% no risco de problemas significativos relacionados ao TDAH. Um aumento similar nas concentrações de metabólitos de di-2-etilhexil ftalato (DEHP) foi associado a um aumento de 29% no risco de problemas de atenção. A exposição aos ftalatos antiandrogênicos foi mais fortemente associada aos comportamentos hiperativos do que aos problemas de atenção, e esses efeitos foram observados de maneira mais pronunciada nos meninos.
Skogheim et al. (2020)	Esse estudo avaliou a associação entre a exposição pré-natal a substâncias perfluoroalquiladas (PFAS) e sintomas de TDAH, bem como funções cognitivas em crianças em idade pré-escolar. Foram analisadas amostras de sangue materno para determinar os níveis de sete PFAS bem como sintomas de TDAH e medidas de memória de trabalho verbal e não verbal em 944 díades mãe-filho. Os principais resultados indicaram uma associação negativa entre perfluoroheptano sulfonato (PFHpS), perfluorooctano sulfonato (PFOS), perfluorohexano sulfonato (PFHxS) e ácido perfluorooctanoico (PFOA) e a memória de trabalho não verbal. Em contrapartida o ácido perfluorodecanoico (PFDA), o ácido perfluoroundecanoico (PFUnDA) e o ácido perfluorononanoico (PFNA) foram associados positivamente com a memória de trabalho verbal, especialmente em meninos. Não foram encontradas associações com sintomas de TDAH, habilidades linguísticas ou QI estimado.
Hamra et al. (2019)	Esse estudo utilizou métodos bayesianos para investigar a associação entre a exposição pré-natal a desreguladores endócrinos e o risco de TEA e deficiência intelectual em crianças. A análise foi realizada com dados do <i>Early Markers for Autism</i> (EMA), um estudo de caso-controle baseado na população, que incluiu 491 casos de TEA, 155 casos de deficiência intelectual, e 373 controles da população geral. Os biomarcadores foram medidos em amostras de soro materno coletadas durante a metade da gravidez e incluíram diferentes DEs, incluindo bifenilos policlorados somados (PCBs), éteres difenílicos polibromados somados (PBDEs), pesticidas organoclorados e substâncias perfluoroalquiladas (PFAS). Os resultados indicaram que, de forma geral, não houve associação significativa entre a concentração de qualquer dos desreguladores endócrinos

	<p>analisados e o risco de TEA ou deficiência intelectual. O uso de métodos bayesianos, que consideram múltiplas exposições simultaneamente, demonstrou que nenhum dos biomarcadores específicos apresentou uma relação independente com os desfechos estudados. Além disso, análises estratificadas por sexo não mostraram diferenças significativas.</p>
Kiourmourtzoglou et al. (2018)	<p>Esse estudo de coorte multigeracional, parte do <i>Nurses' Health Study II</i>, investigou a associação entre a exposição ao dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez e déficits de neurodesenvolvimento na terceira geração, especificamente o risco de TDAH em netos (F2) de mulheres que utilizaram o DES durante a gestação. A amostra incluiu 47.540 mulheres (F1), cujas mães (F0) haviam feito uso do DES, uma substância conhecida por ser um potente desregulador endócrino, durante a gravidez. Os resultados mostraram que a exposição ao DES foi associada a um aumento significativo no risco de TDAH na terceira geração (F2). O risco ajustado de TDAH entre os netos foi 1,36 vezes maior (IC 95% 1,10-1,67) para aqueles cujas avós utilizaram o DES durante a gravidez, com o risco sendo mais acentuado quando o DES foi administrado no primeiro trimestre de gestação (OR 1,63; IC 95% 1,18-2,25). Não houve modificação significativa dos efeitos de acordo com o sexo dos netos. Estes resultados indicam que a exposição ao DES pode ter efeitos multigeracionais adversos no neurodesenvolvimento, mesmo quando a exposição ocorreu em gerações anteriores.</p>
Rahbar et al. (2017)	<p>Esse estudo piloto investigou a exposição ambiental a compostos desreguladores endócrinos, incluindo dioxinas, dibenzofuranos, bisfenol A (BPA) e ftalatos, em crianças de 2 a 8 anos com e sem TEA, que vivem próximo ao Golfo do México, região conhecida pela presença de locais contaminados (“<i>Superfund Sites</i>”) e possíveis fontes de poluição industrial. A amostra incluiu 30 crianças com TEA e 10 controles neurotípicos, com a exposição medida a partir de amostras de urina e soro. Os resultados mostraram que as médias geométricas das concentrações g ajustadas de dioxinas, dibenzofuranos, BPA e metabólitos de ftalatos não diferiram significativamente entre os grupos de TEA e controle ($p \geq 0,27$). Além disso, comparações com os dados do <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> (NHANES) revelaram que os controles do estudo apresentaram concentrações de BPA 59% mais baixas do que os valores nacionais relatados. Foi realizada uma investigação preliminar sobre exposições dietéticas, mostrando que o consumo de certos tipos de peixe pode estar associado a concentrações mais elevadas de OCDD (octaclorodibenzo-p-dioxina), enquanto o consumo de sucos e refrigerantes pode estar relacionado a menores concentrações de BPA e mono-(2-etil-5-oxo-hexil) ftalato (MEOHP), respectivamente.</p>
Arbuckle et al. (2016)	<p>Esse estudo transversal utilizou dados do <i>Canadian Health Measures Survey</i> (CHMS) de 2007-2009 para avaliar a associação entre a exposição a bisfenol A (BPA), ftalatos e chumbo com dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais em crianças canadenses de 6 a 11 anos. A amostragem foi composta por 1.080 crianças cujas amostras de urina e sangue foram analisadas para quantificar as concentrações desses contaminantes. Utilizaram-se variáveis como tabagismo pré-natal, nível educacional dos responsáveis e dados demográficos para ajustar os modelos estatísticos. O <i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (SDQ) foi aplicado para avaliar os sintomas comportamentais e emocionais. Os resultados indicaram uma prevalência de 8,7% para dificuldades de aprendizagem e de 2,8% para TDAH entre as crianças. A concentração urinária de BPA foi associada ao uso de medicamentos psicotrópicos, enquanto MBzP foi significativamente associado a sintomas emocionais (tais como facilidade em chorar, preocupação, baixa autoconfiança, dentre outros) em meninas, mas não em meninos. O chumbo no sangue apresentou forte associação com resultados adversos comportamentais, incluindo TDAH e dificuldades totais no SDQ, especialmente em crianças expostas ao tabagismo pré-natal.</p>
Yu et al. (2016)	<p>Esse estudo caso-controle avaliou a associação entre os níveis urinários de nonilfenol (NP) e a presença de TDAH em crianças taiwanesas com idades entre 4 e 15 anos. A amostra incluiu 97 crianças com diagnóstico clínico de TDAH e 110 controles sem TDAH. Além dos níveis de NP, foram coletados dados sobre variáveis demográficas,</p>

	<p>níveis de chumbo no sangue e polimorfismos de genes relacionados à dopamina (DRD4 e DAT1). Os resultados indicaram que não houve diferença significativa nos níveis de NP entre os grupos de TDAH e controle. Além disso, não foram observadas associações significativas entre os níveis de NP e o risco de TDAH, mesmo após ajustar para fatores de confusão, como níveis de chumbo no sangue e variações genéticas. Foi encontrada uma predominância significativa de meninos com TDAH (relação 5:1 em comparação ao grupo controle de 1,3:1), mas a exclusão das meninas da análise não modificou os resultados. Os achados sugerem que a exposição ao NP não está associada a um aumento no risco de TDAH em crianças.</p>
--	--

Fonte: elaborado pela autora (2024)

Durante o período pré-natal, o sistema nervoso está em intenso desenvolvimento, sendo especialmente suscetível a perturbações exógenas (RICE, BARONE, 2000; RAMÍREZ et al., 2022). A neurogênese e a formação de redes neurais ocorrem de forma acelerada, e é nesse contexto de plasticidade que os DEs exercem seus efeitos disruptivos (RAMÍREZ et al., 2022). Estudos como os de Wu et al. (2022), Hansen et al. (2021), Hamra et al. (2019), Skogheim et al. (2020), Haggerty et al. (2021), e Kioumourtzoglou et al. (2018) exploraram os impactos de diferentes compostos, como triclosan (TCS), bisfenol A (BPA), substâncias perfluoroalquiladas (PFAS), ftalatos, dietilestilbestrol (DES), dentre outros, durante esse período crítico.

Wu et al. (2022) identificaram uma associação significativa entre a exposição ao triclosan (TCS), composto antimicrobiano amplamente encontrado em produtos de higiene pessoal como sabonetes e pastas de dente, durante a gestação e o aumento do risco de sintomas de TEA, especialmente em meninos. Este estudo multicêntrico, realizado em treze cidades da China, destaca a importância do ambiente gestacional, sugerindo que o uso de produtos antimicrobianos pela mãe pode alterar a programação neuroendócrina fetal e predispor a criança a desfechos neuropsiquiátricos posteriores. Além disso, o estudo aponta para um papel potencialmente amplificador do TCS sobre vulnerabilidades inerentes ao desenvolvimento masculino, indicando uma possível interação entre o TCS e mecanismos hormonais específicos deste sexo biológico.

Hansen et al. (2021) investigaram a exposição ao bisfenol A (BPA) durante a gestação e seus efeitos em crianças dinamarquesas de 2 e 5 anos. A exposição ao BPA foi avaliada a partir de amostras de urina materna coletadas na 28ª semana gestacional, e os sintomas de TEA e TDAH foram mensurados utilizando a *Child Behaviour Checklist* (CBCL). Embora não tenham sido encontradas associações significativas aos 2 anos de idade, uma tendência foi observada aos 5 anos, especialmente em meninas. Esta pesquisa também observou que crianças expostas a níveis mais elevados de BPA, especificamente aquelas no terceiro tercil de exposição, apresentaram um risco aumentado de desenvolver sintomas de TEA, com escores

acima do 75º percentil. Isso sugere que quanto maior a exposição ao BPA, maior o risco de apresentar sintomas de TEA. Essa associação foi particularmente significativa em meninas, com um odds ratio (OR) de 3,17 (IC 95% 1,85–9,28), indicando que meninas expostas a altos níveis de BPA têm, aproximadamente, três vezes mais chances de desenvolver sintomas intensos de TEA em comparação com aquelas com menor exposição.

O BPA possui ação estrogênica e é bastante utilizado em plásticos e resinas e as diferenças de resposta a este DE entre os sexos podem estar relacionadas a características específicas do desenvolvimento hormonal e mecanismos moleculares diferenciados. Khalil et al. (2019) demonstraram que o BPA afeta a via de sinalização do receptor gama relacionado ao estrogênio (ESRRG) de maneira específica ao sexo em placentas humanas, sugerindo que essa interação pode ser um dos fatores que levam aos efeitos diferenciados da exposição ao BPA observados entre fetos masculinos e femininos em estudos epidemiológicos. Essa regulação diferencial pode ajudar a entender por que os efeitos do BPA são mais pronunciados em meninas em determinadas fases do desenvolvimento.

Por sua vez, os resultados do estudo de Hamra et al. (2019), que utilizou amostras de soro materno coletadas durante a gestação para avaliar a exposição a uma mistura de DEs, incluindo bifenilos policlorados somados (PCBs), éteres difenílicos polibromados somados (PBDEs), pesticidas organoclorados e substâncias perfluoroalquiladas (PFAS), não mostrou associações significativas entre os níveis de DEs e o risco de TEA ou deficiência intelectual. O estudo se destacou pela avaliação de exposições em amostras biológicas coletadas prospectivamente em um período crítico do neurodesenvolvimento, pelo tamanho relativamente grande da amostra e pelo uso de métodos estatísticos sofisticados para lidar com a correlação entre múltiplos biomarcadores. No entanto, o estudo também apresentou limitações importantes: a coleta de amostras no segundo trimestre pode não ter representado adequadamente outras janelas etiológicamente relevantes; a falta de informações sobre o índice de massa corporal pré-gestacional limitou o controle sobre potenciais fatores de confusão; a análise ficou restrita pela sensibilidade analítica, considerando apenas 25 dos 64 biomarcadores de DEs inicialmente medidos, o que pode ter resultado na subestimação de impactos específicos; e a presença de dados esparsos e exposições correlacionadas dificultou a detecção de associações significativas (HAMRA et al., 2019).

Skogheim et al. (2020) conduziram um estudo prospectivo com 944 díades mãe-filho na Noruega, avaliando a exposição pré-natal a substâncias perfluoroalquiladas (PFAS) e seu impacto em sintomas de TDAH e funções cognitivas em crianças de três anos e meio. Os PFAS

foram categorizados em dois componentes principais com base em análises de componentes principais: o primeiro englobando perfluoroheptano sulfonato (PFHpS), perfluorooctano sulfonato (PFOS), perfluorohexano sulfonato (PFHxS) e ácido perfluorooctanoico (PFOA), e o segundo composto por ácido perfluorodecanoico (PFDA), ácido perfluoroundecanoico (PFUnDA) e ácido perfluorononanoico (PFNA). Os resultados mostraram uma associação negativa entre o primeiro componente de PFAS e a memória de trabalho não verbal, indicando que níveis mais elevados de exposição a esses compostos durante a gestação podem estar relacionados a déficits em habilidades visuoespaciais e de processamento não verbal. Por outro lado, o segundo componente de PFAS apresentou uma associação positiva com a memória de trabalho verbal, especialmente em meninos, sugerindo possíveis diferenças na susceptibilidade relacionada ao sexo biológico. Não foram observadas associações significativas com sintomas de TDAH, habilidades linguísticas ou QI estimado.

A relação entre a exposição a ftalatos durante a gestação e o risco de sintomas de TEA também foram objeto de investigação em um dos artigos selecionados. Haggerty et al. (2021) examinaram essa associação em uma coorte com crianças de baixo risco, incluindo 77 pares mãe-filho, avaliando os níveis de metabólitos de ftalatos na urina materna durante a gravidez. Os sintomas de TEA foram medidos utilizando a *Social Responsiveness Scale-2nd edition* (SRS-2), enquanto problemas comportamentais gerais foram avaliados pelo *Child Behavior Checklist* (CBCL).

Os achados desta pesquisa indicaram que, de forma geral, não houve associações significativas entre os metabólitos de ftalatos e os sintomas de TEA. No entanto, ao ajustar para problemas comportamentais internalizantes e externalizantes, emergiu uma associação positiva entre a concentração de monoetil ftalato (MEP) durante a gestação e aumentos nos escores de TEA em meninos. Isso sugere que, embora os ftalatos possam não estar diretamente associados a sintomas de TEA de forma ampla, há evidências de que a exposição ao MEP possa influenciar especificamente o desenvolvimento social em meninos, possivelmente devido a interações com sistemas hormonais androgênicos durante a neurogênese fetal (HAGGERTY et al., 2021).

Expandindo a perspectiva para além dos efeitos diretos na prole imediata, Kioumourtzoglou et al. (2018) investigaram o potencial impacto multigeracional da exposição a desreguladores endócrinos, especificamente o dietilestilbestrol (DES), um estrogênio sintético de alta potência anteriormente prescrito a gestantes. Utilizando dados de 47.540 mulheres do *Nurses' Health Study II*, o estudo avaliou a associação entre o uso de DES pelas avós (geração F0) durante a gestação e o risco de TDAH nos netos (geração F2). Os resultados demonstraram

que a exposição ao DES na geração F0 estava associada a um aumento significativo no risco de TDAH na geração F2, com uma razão de chances ajustada de 1,36. O risco foi ainda maior quando o DES foi utilizado no primeiro trimestre de gestação, período crítico para o desenvolvimento neural, sugerindo que a interferência endócrina nesse estágio pode ter consequências duradouras que ultrapassam gerações. Notavelmente, não houve modificação significativa dos efeitos de acordo com o sexo dos netos, indicando uma susceptibilidade universal ao impacto transgeracional do DES (KIOUMOURTZOGLU et al., 2018).

Essas evidências apontam para a possibilidade de mecanismos epigenéticos mediando os efeitos multigeracionais dos DES. Alterações na metilação do DNA, modificações de histonas e regulação de microRNAs podem ser induzidas pela exposição a DES, levando a mudanças na expressão gênica que persistem ao longo das gerações (WALKER, GORE, 2011). Tal fenômeno reforça a necessidade de considerar não apenas os efeitos imediatos da exposição a DES, mas também as implicações para a saúde de futuras gerações, especialmente em contextos de exposição ambiental contínua a estes compostos.

À medida que avançamos para o período da infância, o cérebro passa por um processo contínuo de reorganização sináptica e refinamento das conexões neurais (PETANJEK et al., 2011). Estudos bastante recentes, como os de Sotelo-Orozco et al. (2024) e Oh et al. (2024) ressaltam a relevância dessa janela temporal para os efeitos dos DES. Sotelo-Orozco et al. (2024) ampliaram essa perspectiva ao demonstrar que biomarcadores como o monoetil ftalato (MEP) e os metabólitos do di(2-etilhexil) tereftalato (DEHTP) estavam associados a déficits em habilidades motoras finas e na recepção visual, indicando que os efeitos dos DES podem afetar amplamente o desenvolvimento cognitivo, motor e perceptual.

Oh et al. (2024) observaram que a exposição a ftalatos entre os dois e cinco anos de idade esteve associada a maiores escores de desatenção e hiperatividade, principalmente em meninas e em crianças com TEA. No estudo de Oh et al. (2024), por exemplo, foi demonstrado que entre os 12 metabólitos de ftalato mais prevalentes, o mono-2-heptil ftalato (MHPP) apresentou uma associação significativa com maiores índices de desatenção e hiperatividade, especialmente em crianças com TEA. Além disso, outro metabólito, o mono-carboxi isooctila ftalato (MCiOP), esteve ligado a níveis aumentados de hiperatividade em crianças com desenvolvimento típico. Assim, esses achados apontam para os ftalatos como possíveis interferentes de sistemas neuroquímicos dopaminérgicos e noradrenérgicos, essenciais para a regulação da atenção e do comportamento impulsivo, e indicam que diferentes metabólitos de

ftalato podem ter impactos diferenciados no neurodesenvolvimento tanto em crianças com diagnóstico de TEA quanto naquelas com desenvolvimento típico.

Embora muitos estudos apontem para associações entre a exposição a desreguladores endócrinos (DEs) durante a infância e alterações no neurodesenvolvimento, alguns trabalhos não identificaram evidências significativas dessa relação. Rahbar et al. (2017) conduziram um estudo piloto envolvendo crianças de 2 a 8 anos residentes próximos ao Golfo do México, região com potenciais fontes de poluição industrial e conhecida pela presença de locais contaminados. Avaliaram as concentrações de dioxinas, furanos, bisfenol A (BPA) e metabólitos de ftalatos em amostras de urina e soro de 30 crianças com TEA e 10 controles neurotípicos. Os resultados não mostraram diferenças significativas nas concentrações desses compostos entre os grupos. Além disso, as concentrações de BPA nos controles foram significativamente menores em comparação com os valores nacionais dos EUA, sugerindo que fatores locais podem influenciar os níveis de exposição.

Yu et al. (2016) avaliaram a associação entre níveis urinários de nonilfenol (NP) e a presença de TDAH em crianças e adolescentes taiwanesas de 4 a 15 anos. A amostra incluiu 97 participantes com diagnóstico clínico de TDAH e 110 controles sem o transtorno. Os resultados não identificaram diferenças significativas nos níveis de NP entre os grupos, nem associações entre a concentração de NP e o risco de TDAH, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão, como níveis de chumbo no sangue e polimorfismos genéticos relacionados ao sistema dopaminérgico.

A ausência de associação significativa neste estudo pode ser influenciada por diversos fatores. O NP possui uma meia-vida curta e é rapidamente eliminado do organismo, dificultando a avaliação da exposição crônica. Além disso, a exposição estimada ao NP nos participantes estava abaixo da ingestão diária tolerável, sugerindo que os níveis podem não ter sido suficientes para desencadear efeitos neurotóxicos detectáveis. É importante considerar que, embora os níveis de NP em Taiwan sejam superiores aos observados em países ocidentais, ainda podem ser inferiores aos de outras regiões asiáticas.

Esses achados levantam questões sobre a heterogeneidade dos resultados em diferentes populações e ambientes. A ausência de associações significativas pode ser atribuída ao tamanho reduzido da amostra, limitando o poder estatístico, ou a variáveis de confusão não controladas. Ademais, a exposição a DEs pode variar conforme a região, influenciada por políticas ambientais, hábitos alimentares e práticas industriais locais.

No contexto de estudos populacionais amplos, Arbuckle et al. (2016) utilizaram dados do *Canadian Health Measures Survey* para investigar a associação entre a exposição a BPA, ftalatos e chumbo com dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais em crianças canadenses de 6 a 11 anos. Com uma amostra de 1.080 crianças, os resultados indicaram que níveis elevados de BPA urinário estavam associados ao uso de medicamentos psicotrópicos, sugerindo uma possível relação com distúrbios neurocomportamentais. Esse achado sugere que a exposição ao BPA pode estar relacionada ao aumento de problemas comportamentais que requerem tratamento medicamentoso.

Além disso, o metabólito monobenzil ftalato (MBzP), foi significativamente associado a sintomas emocionais medidos pelo *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) em meninas, mas não em meninos, ressaltando a importância das diferenças de sexo biológico nos efeitos desses desreguladores endócrinos. Notavelmente, o chumbo sanguíneo mostrou forte associação com desfechos comportamentais adversos, incluindo TDAH e maiores escores no SDQ, especialmente em crianças expostas ao tabagismo pré-natal. Esses resultados enfatizam a complexidade em isolar os efeitos dos DEs, uma vez que múltiplas exposições ambientais e fatores socioeconômicos podem interagir, potencializando os riscos ao neurodesenvolvimento (ARBUCKLE et al., 2016).

Conforme as crianças avançam para a adolescência, um período crítico marcado por intensa remodelação cerebral e maturação das funções executivas, os impactos dos DEs no neurodesenvolvimento podem tornar-se ainda mais evidentes. A exposição contínua ou nova a esses compostos durante a adolescência pode exacerbar ou revelar deficiências cognitivas e comportamentais que não eram aparentes anteriormente.

Watkins et al. (2021) conduziram um estudo longitudinal que explorou a associação entre a exposição a ftalatos durante a gestação e a adolescência e o desempenho atencional em indivíduos dos 6 aos 18 anos. Os resultados indicaram que a exposição pré-natal a certos metabólitos de ftalatos, como monobenzil ftalato (MBzP), mono-3-carboxipropil ftalato (MCPP) e monobutil ftalato (MBP), estava associada a um aumento nos escores de omissões no teste *Conners' Continuous Performance Test* (CPT), especificamente durante a adolescência. Este achado indica que os efeitos adversos dos ftalatos na atenção podem não se manifestar imediatamente na infância, mas emergir ou intensificar-se durante a adolescência, um período de desenvolvimento neurocognitivo sensível (WATKINS et al., 2021).

Além disso, níveis elevados de mono-isobutil ftalato (MiBP) durante a gestação foram relacionados a maior variabilidade nos escores de atenção dos adolescentes, indicando

inconsistência no desempenho atencional. Na análise transversal, a exposição a metabólitos de DEHP na adolescência foi associada a piores resultados em medidas de desatenção. Esses resultados apontam para a existência de janelas de vulnerabilidade tanto pré-natais quanto peripuberais em relação aos efeitos neurotóxicos dos ftalatos (WATKINS et al., 2021).

Os mecanismos subjacentes a esses efeitos podem envolver a interferência dos ftalatos nas vias dopaminérgicas, essenciais para a regulação da atenção e do comportamento impulsivo. Estudos experimentais em animais demonstraram que a exposição a ftalatos pode alterar a expressão de receptores dopaminérgicos e afetar os níveis de dopamina no cérebro, comprometendo o desenvolvimento e a função do córtex pré-frontal, região crucial para o controle executivo e atenção sustentada (WATKINS et al., 2021).

Shochaaff et al. (2020) ampliaram essa perspectiva ao investigar a relação entre a exposição a DEs durante a adolescência e comportamentos relacionados ao TDAH em uma coorte de adolescentes nos Estados Unidos. Utilizando biomarcadores urinários para quantificar a exposição a ftalatos, parabenos, fenóis e triclocarban, o estudo identificou que concentrações mais altas de ftalatos antiandrogênicos estavam associadas a um aumento significativo no risco de problemas comportamentais compatíveis com TDAH. Especificamente, um aumento nas concentrações desses ftalatos foi correlacionado com um incremento de 34% no risco de apresentar sintomas significativos de TDAH (SHOAFF et al., 2020).

Ademais, a exposição a metabólitos de di-2-etilhexil ftalato (DEHP) foi associada a um aumento nos problemas de atenção, com um incremento de 29% no risco de dificuldades atencionais. Notavelmente, os efeitos dos ftalatos antiandrogênicos foram mais pronunciados em meninos e estavam mais fortemente relacionados a comportamentos hiperativos do que a problemas de atenção em si. Esses achados sugerem que a exposição a DEs durante a adolescência pode exacerbar características comportamentais associadas ao TDAH, possivelmente devido à influência desses compostos nos sistemas endócrino e neuroendócrino em um período de intensa reorganização hormonal (SHOAFF et al., 2020).

A transição da infância para a adolescência representa uma janela crítica em que os efeitos cumulativos ou novos da exposição a desreguladores endócrinos podem manifestar-se de forma mais evidente. Os estudos de Watkins et al. (2021) e Shoaff et al. (2020) convergem ao demonstrar que a exposição a ftalatos, seja durante a gestação ou diretamente na adolescência, está associada a déficits atencionais e comportamentos relacionados ao TDAH em adolescentes.

De forma geral, os estudos sobre a relação entre DEs e TEA apresentaram resultados mistos. Enquanto pesquisas como as de Wu et al. (2022) e Hansen et al. (2021) encontraram associações significativas entre a exposição pré-natal a compostos como TCS e BPA com um aumento nos sintomas de TEA, com diferenças observadas entre os sexos, afetando mais meninos no caso do TCS e meninas no caso do BPA; outros estudos, como os de Haggerty et al. (2021), Hamra et al. (2019) e Sotelo-Orozco et al. (2024), não identificaram associações significativas entre a exposição a DEs e o risco de TEA. Essas discrepâncias sugerem que, embora haja evidências de que certos DEs possam influenciar o desenvolvimento de TEA, os resultados ainda não são consistentes o suficiente para estabelecer uma relação clara, expondo a necessidade de mais pesquisas que considerem fatores como tipo de DE, período de exposição e sexo biológico.

Por outro lado, os achados referentes ao TDAH mostraram-se mais consistentes. Estudos como os de Oh et al. (2024), Watkins et al. (2021) e Shoaff et al. (2020), dentre outros, demonstraram associações significativas entre a exposição a ftalatos e outros DEs, tanto no período gestacional quanto durante a infância e adolescência, e o aumento de sintomas de desatenção e hiperatividade. Esses efeitos foram observados em ambos os sexos, embora alguns estudos tenham indicado maior susceptibilidade em meninas ou meninos, dependendo do composto e da fase de desenvolvimento. A consistência desses resultados reforça a preocupação de que a exposição a DEs possa ser um fator de risco relevante para o desenvolvimento de sintomas relacionados ao TDAH, destacando a importância de considerar a influência desses compostos químicos no neurodesenvolvimento infantil.

Os procedimentos metodológicos adotados nos estudos revisados revelam uma diversidade de abordagens, que por um lado enriquecem a compreensão do fenômeno, mas por outro impõem desafios à validação dos resultados. Observa-se limitações relacionadas à padronização dos procedimentos de coleta de dados, o que dificulta a comparação direta entre os achados. Além disso, alguns estudos possuem uma abordagem transversal, impossibilitando a inferência de relações causais. Desse modo, é importante ampliar a quantidade de estudos longitudinais, que possibilitam a avaliação da evolução dos impactos da exposição aos DEs ao longo do tempo, permitindo ir além da captação de associações estatísticas transversais, e também pela adoção de amostras representativas da população geral e de populações de risco.

Sobre a questão da amostragem, muitos dos estudos revisados se concentraram em populações de regiões específicas, com acesso limitado a diferentes contextos socioeconômicos e culturais, o que compromete a generalização dos resultados. A ampliação de pesquisas com

amostragens mais diversificadas e inclusivas, que contemplem tanto variações demográficas quanto regionais, especialmente considerando-se as populações em contexto de maior vulnerabilidade à exposição a DEs. No Brasil, como se observou, ainda há uma escassez de estudos robustos que investiguem o impacto dos DEs na população infantil local, sendo essa uma área de investigação fundamental para a formulação de políticas de saúde pública e estratégias de saúde coletiva que considerem as especificidades do país.

Além disso, muitos dos estudos utilizaram biomarcadores em amostras pontuais, que não capturam a dinâmica temporal da exposição aos DEs, que é flutuante e depende de fatores como dieta, ambiente e comportamento. A adoção de técnicas de coleta que permitam um monitoramento mais contínuo da exposição poderia ampliar a compreensão sobre os padrões reais de exposição e suas consequências. Ademais, há a necessidade de incorporar técnicas que avaliem não apenas os níveis de exposição, mas também os efeitos biológicos subjacentes, como alterações hormonais e epigenéticas.

Para estudos futuros, observou-se a necessidade de uma abordagem integrada que combine modelagem computacional com experimentos *in vivo* e *in vitro*, buscando elucidar os mecanismos pelos quais os DEs interferem no desenvolvimento neural, com especial atenção às diferenças de sexo biológico e aos períodos críticos de susceptibilidade. Essa integração permitiria não apenas confirmar as hipóteses levantadas nos estudos revisados, mas também ampliar a compreensão sobre a complexidade do impacto dos DEs no neurodesenvolvimento, fornecendo uma base mais sólida para a formulação de intervenções e estratégias que visem minimizar os riscos associados a essas substâncias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos efeitos dos DEs no neurodesenvolvimento infantil exige uma análise multidimensional que vá além da simples associação entre exposição e desfecho. Os estudos analisados evidenciam que diferentes janelas de exposição e desenvolvimento, desde o período pré-natal até a adolescência, são marcadas por vulnerabilidades específicas, nas quais a interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e ambientais molda o desenvolvimento neurológico. A plasticidade cerebral, embora crucial para a adaptação e aprendizagem, torna o sistema nervoso suscetível a perturbações que podem ter repercussões duradouras. Assim, a exposição a DEs nesses períodos críticos não deve ser vista apenas como um risco isolado, mas como um componente que interage de forma dinâmica e complexa com múltiplos fatores biológicos, sociais e ambientais.

A influência do sexo biológico nos efeitos observados destaca a importância de abordagens científicas que considerem a diversidade biológica como um elemento central na pesquisa. As diferenças na susceptibilidade entre meninos e meninas demonstra que os mecanismos de ação dos DEs, em muitos casos, são modulados por fatores hormonais específicos. Ademais, a evidência de efeitos transgeracionais, como observado com o dietilestilbestrol (DES) indica que as ações humanas presentes podem influenciar significativamente a saúde das gerações futuras.

Metodologicamente, as limitações identificadas nos estudos atuais apontam para a contínua necessidade de refinamentos nos delineamentos epidemiológicos. A variabilidade nos métodos de coleta de dados, tamanhos amostrais reduzidos e controle inadequado de fatores de confusão comprometem a robustez das conclusões e a possibilidade de generalização dos resultados. A ciência enfrenta o desafio de desenvolver abordagens mais precisas e representativas, capazes de elucidar a complexidade das exposições ambientais reais, que frequentemente envolvem misturas e combinações diferentes de múltiplos DEs. Investimentos em novas pesquisas longitudinais, com amostragens mais amplas e metodologias padronizadas, continuam sendo essenciais. Assim, será possível avançar na compreensão dos impactos dos DEs, construindo uma base sólida para políticas de saúde efetivas e intervenções que assegurem o bem-estar do desenvolvimento neurológico das crianças e dos adolescentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARBUCKLE, T. E. et al. Bisphenol A, phthalates and lead and learning and behavioral problems in Canadian children. *NeuroToxicology*, v. 54, 2016, Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.014>. Acesso em: 02 nov. 2024.

BIRUEL E. P.; PINTO R. R. **Bibliotecário na área da saúde:** multiplicador da prática baseada em evidência. Associação Portuguesa de Documentação e Informação de Saúde, 2012. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/28646/1/174-696-1-PB.pdf>. Acesso em: 30 out. 2024.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 510, de 07 de Abril de 2016.** Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2024.

BRAUN, J. M. et al. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature reviews Endocrinology*, v. 13, 2017. Disponível em: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84995810583&origin=inward&txGid=8fd78b6c5e600630d7da4ce590fd7afc>. Acesso em: 06 nov. 2024.

GORE, A. C. et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 6, 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4702494/>. Acesso em: 04 nov. 2024.

HAGGERTY, Diana K. et al. Prenatal phthalate exposures and autism spectrum disorder symptoms in low-risk children, **Neurotoxicology and Teratology**, v. 83, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106947>. Acesso em: 02 nov. 2024.

HAMRA, G. B. et al. Prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals in relation to autism spectrum disorder and intellectual disability. **Epidemiology**, v. 30, n. 3, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6456403/>. Acesso em: 02 nov. 2024.

HANSEN J. B. et al. Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort. **Environ Health**, v. 20, n. 24, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7955642/>. Acesso em: 03 nov. 2024.

KHALIL, N. et al. Sex-specific disruption of placental androgen and estrogen production after bisphenol A exposure in mice. **Endocrinology**, v. 160, n. 5, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9198953/>. Acesso em: 05 nov. 2024.

KIOUMOURTZOGLU, M. A. et al. Association of exposure to diethylstilbestrol during pregnancy with multigenerational neurodevelopmental deficits. **JAMA Pediatr**, v. 172, n. 7, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6137513/>. Acesso em: 03 nov. 2024.

LARSEN, B.; LUNA, B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 94, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>. Acesso em: 06 nov. 2024.

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, 2020. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 72, 2023. Disponível em: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85151043636&origin=inward&txGid=a2d935598819570043ee72dd12a501f5>. Acesso em: 07 nov. 2024.

MANZOOR, M. F. et al. Na insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review. **Frontiers in nutrition**, n. 9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1047827>. Acesso em: 07 nov. 2024.

MARZOLA, P. et al. Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. **Brain sciences**, v. 13, n. 12, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10741468/#B23-brainsci-13-01610>. Acesso em: 06 nov. 2024.

MUSTIELES, V. et al. Bisphenol A: Human exposure and neurobehavior. **Neurotoxicology**, v. 49, 2015. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X15000893?via%3DiHub>. Acesso em: 06 nov. 2024.

OH, Jiwon et al. Early childhood exposures to phthalates in association with attention-deficit/hyperactivity disorder behaviors in middle childhood and adolescence in the ReCHARGE study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 259, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114377>. Acesso em: 01 nov. 2024.

ÖZEL, F.; RÜEGG, J. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and implications for neurodevelopment. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 65, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.15551>. Acesso em: 07 nov. 2024.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em 31 out. 2024.

PETANJEK, Z. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 32, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3156171/>. Acesso em: 05 nov. 2024.

PREDIERI, Barbara et al. New insights on the effects of endocrine-disrupting chemicals on children. **Jornal de Pediatria**, v. 98, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.003>. Acesso em: 04 nov. 2022.

PRITSCHET, L. et al. Neuroanatomical changes observed over the course of a human pregnancy. **Nature Neuroscience**, v. 27, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41593-024-01741-0>. Acesso em: 06 nov. 2024.

QI, S. Y. et al. Effects of Organochlorine Pesticide Residues in Maternal Body on Infants. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.890307>. Acesso em: 07 nov. 2024.

QIN, L. et al. New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. **European journal of medical research**, v. 29, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01916-2>. Acesso em: 07 nov. 2024.

RADKE, E. G. et al. Phthalate exposure and neurodevelopment: A systematic review and meta-analysis of human epidemiological evidence, **Environment International**, v. 137, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019318021>. Acesso em: 06 nov. 2024.

RAHBAR, Mohammad H et al. Environmental Exposure to Dioxins, Dibenzofurans, Bisphenol A, and Phthalates in Children with and without Autism Spectrum Disorder Living near the Gulf of Mexico. **International journal of environmental research and public health** v. 14, n.11, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5708064/>. Acesso em: 03 nov. 2024.

RAMÍREZ, V. et al. Role of endocrine disrupting chemicals in children's neurodevelopment. **Environmental Research**, v. 203, 2022. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121011853>. Acesso em: 05 nov. 2024.

RICE, D.; BARONE, S. J. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. **Environmental health perspectives**, v. 108, n. 3, 2000. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1637807/>. Acesso em: 05 nov. 2024.

SHOAF, J. R et al. Association of exposure to endocrine-disrupting chemicals during adolescence with attention-deficit/hyperactivity disorder-related behaviors. **JAMA network open**, v. 3, n. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15041>. Acesso em: 01 nov. 2024.

SKOGHEIM, Thea S. et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 223, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.10.003>. Acesso em: 01 nov. 2024.

SOTELO-OROZCO, Jennie et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals including phthalates, phenols, and parabens in infancy: Associations with neurodevelopmental outcomes in the MARBLES study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 261, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114425>. Acesso em: 01 nov. 2024.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 30 out. 2024.

TORRES-MORENO, A. C. et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), organochlorine pesticides (OCPs) in human breast milk from Colombia: A probabilistic risk assessment approach. **Chemosphere**, v. 339, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653523018647>. Acesso em: 07 nov. 2024.

WALKER, D. M.; GORE, A. C. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. **Nature reviews Endocrinology**, v. 7, n. 4, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3976559/>. Acesso em: 06 nov. 2024.

WATKINS, D. J. et al. Gestational and peripubertal phthalate exposure in relation to attention performance in childhood and adolescence. **Environmental research**, v. 196, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8119354/>. Acesso em: 02 nov. 2024.

WU, Qionghui et al. Early life exposure to triclosan from antimicrobial daily necessities may increase the potential risk of autism spectrum disorder: A multicenter study in China. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 247, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114197>. Acesso em: 01 nov. 2024.

YU, Ching-Jung et al. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Nonylphenol Levels: A Case-Control Study in Taiwanese Children. **PloS one**, v. 11, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4758720/>. Acesso em: 03 nov. 2024.

ZOELLER, R. T. et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. **Endocrinology**, v. 153, n. 9, 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3423612/>. Acesso em: 07 nov. 2024.