



CURSO DE MEDICINA

LAURA CAROLINA COSTA ANDRADE

**PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SEGUNDO SEXO.
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

SALVADOR

2024

Laura Carolina Costa Andrade

**PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SEGUNDO SEXO.
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Lucas Serra Dantas

SALVADOR

2024

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista é uma condição neurológica caracterizada por dificuldades na comunicação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A prevalência do TEA tem aumentado, levantando questões sobre sua etiologia e diagnóstico, especialmente em relação à discrepância de gênero, onde as meninas podem ser subdiagnosticadas devido a estereótipos e diferenças de manifestação dos sintomas. Uma revisão da prevalência entre os sexos nos últimos 10 anos se justifica para preencher lacunas na compreensão epidemiológica do transtorno. **Objetivo:** Analisar a prevalência do TEA segundo sexo. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada de 2022 a 2024, seguindo o protocolo PRISMA 2020. A estratégia de busca incluiu bases de dados eletrônicas como PubMed/Medline, Embase e Web of Science, utilizando descritores específicos. Os critérios de seleção envolveram estudos transversais de prevalência de TEA publicados a partir de 2013 e com uma pontuação de pelo menos 80% no STROBE. O estudo não exigiu revisão ética de acordo com as normas do Ministério da Saúde, e não há conflitos de interesse. **Resultados:** Dos 116 estudos inicialmente coletados, restaram 4 artigos para análise nesta revisão sistemática. Dois desses estudos são da Ásia (Irã e China) e dois da Europa (Itália e Espanha). Quanto à prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA), os estudos forneceram dados sobre a prevalência global e por sexo em crianças de 18 meses a 18 anos. As razões de prevalência de TEA entre sexos variaram de 2:1 a 4.4:1, destacando uma maior prevalência entre meninos em todos os estudos analisados. **Discussão:** Essa revisão revelou resultados pouco divergentes em relação à prevalência de TEA entre os sexos, com variações observadas em diferentes faixas etárias e contextos culturais. As diferenças metodológicas entre os estudos, incluindo ferramentas de diagnóstico e critérios utilizados, bem como a falta de representação feminina na pesquisa histórica sobre autismo, podem contribuir para uma subestimação da prevalência do TEA em meninas. Apesar dos pontos fortes dos estudos avaliados, como uma boa qualidade metodológica, a heterogeneidade dos dados e a falta de representação em certas regiões geográficas e faixas etárias limitam a generalização dos resultados e apontam para a necessidade de mais pesquisas sobre a prevalência dos sexos no TEA. **Conclusão:** Reafirma-se a disparidade já conhecida da prevalência masculina no autismo, porém destacando vieses potenciais associados a esse valor. Essa abordagem ressalta a importância de considerar o fenótipo feminino do autismo para facilitar o diagnóstico e tornar os dados de prevalência mais confiáveis.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Prevalência. Sexo.

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurological condition characterized by difficulties in social communication, restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. The prevalence of ASD has been increasing, raising questions about its etiology and diagnosis, especially regarding gender discrepancy, where girls may be underdiagnosed due to stereotypes and differences in symptom manifestation. A review of prevalence between genders over the past 10 years is justified to fill gaps in the epidemiological understanding of the disorder. **Objective:** To analyze the prevalence of ASD by gender. **Methodology:** This is a systematic literature review conducted from 2022 to 2024, following the PRISMA 2020 protocol. The search strategy included electronic databases such as PubMed/Medline, Embase, and Web of Science, using specific descriptors. Selection criteria involved cross-sectional studies of ASD prevalence published from 2013 onwards and with a score of at least 80% on the STROBE. The study did not require ethical review according to Ministry of Health guidelines, and there are no conflicts of interest. **Results:** Out of the 116 studies initially collected, 4 articles remained for analysis in this systematic review. Two of these studies are from Asia (Iran and China) and two from Europe (Italy and Spain). Regarding the prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD), the studies provided data on overall prevalence and by gender in children aged 18 months to 18 years. The prevalence ratios of ASD between genders ranged from 2:1 to 4.4:1, highlighting a higher prevalence among boys in all studies analyzed. **Discussion:** This review revealed relatively consistent results regarding the prevalence of ASD between genders, with variations observed in different age groups and cultural contexts. Methodological differences between studies, including diagnostic tools and criteria used, as well as the lack of female representation in historical autism research, may contribute to an underestimation of ASD prevalence in girls. Despite the strengths of the studies evaluated, such as good methodological quality, data heterogeneity, and lack of representation in certain geographic regions and age groups limit the generalization of results and point to the need for more research on gender prevalence in ASD. **Conclusion:** The known disparity of male prevalence in autism is reaffirmed, but highlighting potential biases associated with this value. This approach underscores the importance of considering the female phenotype of autism to facilitate diagnosis and make prevalence data more reliable.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Prevalence. Sex.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVO	7
3	REVISÃO DE LITERATURA	7
4	METODOLOGIA	13
4.1	Desenho do estudo	13
4.2	Estratégia de busca	13
4.3	Critérios de seleção	13
4.4	Identificação e seleção de artigos	14
4.5	Variáveis de interesse	14
4.6	Avaliação da qualidade metodológica	14
4.7	Extração e análise de dados	14
4.8	Aspectos éticas	15
5	RESULTADOS	15
5.1	Características gerais dos estudos	15
5.2	Prevalência do Transtorno do Espectro Autista segundo o sexo	17
6	DISCUSSÃO	18
6.1	Resumo dos principais resultados	19
6.1	Pontos fortes e fracos da revisão	21
7	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

Autismo, do grego *autós*, significa “de si mesmo”, exprime a noção de próprio, de si próprio.¹ Partindo desse princípio, Leo Kanner, em 1943, descreveu pela primeira vez o autismo clássico num estudo nomeado como “Distúrbios autísticos do contato afetivo”,² mas foi Bleuler que utilizou o termo pela primeira vez, em 1911, como um sintoma da Esquizofrenia.³ Em seguida, em 1952, há a publicação da primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, DSM-1, em que diversos sintomas do autismo foram alocados ainda em subgrupos da esquizofrenia infantil.⁴ Desse modo, é apenas em 1980, no DSM-3, que o termo “autismo” é usado pela primeira vez como um transtorno separado e específico.⁵ Consequentemente, apesar de em 1981, já haver a discussão sobre espectro, foi somente em 2013, no DSM-5, que o autismo passou a ser chamado de Transtorno do Espectro Autista (TEA).⁶ O uso do termo espectro se dá devido à grande variabilidade de manifestações do transtorno de pessoa para pessoa, além da diversidade de estágios da vida que a condição se manifesta, considerando que, embora seja um transtorno do neurodesenvolvimento, fatores externos podem mascarar as manifestações.⁷

Nesse sentido, seguindo o DSM-5 e o CID-11 (Décima Primeira Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde), para diagnosticar um TEA é preciso considerar dois critérios diagnósticos: déficits duradouros na comunicação e interação social em diversos contextos e comportamentos e interesses ou atividades limitados e repetitivos, sendo os dois manifestados em estágios iniciais do desenvolvimento, além de que quando manifestados trazem danos a múltiplas áreas da vida do indivíduo.^{6,8} O DSM-5, traz ainda a especificação de que essas condições não são justificadas por transtorno do desenvolvimento intelectual ou por atraso do desenvolvimento.⁶ O diagnóstico do TEA é essencialmente clínico, fundamentado na observação das características comportamentais e nas informações fornecidas pelos pais e/ou cuidadores.⁹ Por isso, o uso de

instrumentos de triagem, escalas e avaliações padronizadas tem se mostrado indispensável no processo diagnóstico.¹⁰

O autismo é uma condição crônica que exige uma abordagem abrangente e individualizada para cada idade e para os diferentes graus de prejuízo na comunicação e interação social.¹¹ Até hoje, os tratamentos de primeira linha para o TEA são intervenções psicossociais respaldadas por evidências, como a terapia comportamental e os programas de treinamento de habilidades parentais, as quais podem mitigar os desafios de comunicação e interação social, resultando em um impacto positivo no bem-estar e na qualidade de vida dos indivíduos com TEA e seus cuidadores.¹¹⁻¹³ Além disso, os psicofármacos podem ser utilizados para manejo da agressividade, irritabilidade e automutilação, porém não há evidências de que algum tratamento farmacológico melhore as características elementares do transtorno.¹³

Nos últimos anos, têm - se observado a tendência de aumento da prevalência de TEA¹⁴. Em 2012, estimava-se uma prevalência global de 62 pessoas com autismo a cada 10.000 pessoas sem autismo,¹⁵ já dados mais recentes trazem uma prevalência de 65 pessoas com autismo a cada 10.000 pessoas sem autismo.¹⁶ Esses dados trazem questionamentos sobre sua ocorrência. Dentre os fatores conhecidos temos a influência do crescimento da conscientização populacional e governamental sobre o tema, a ampliação dos critérios diagnósticos que abarcam diversas outras condições, diagnósticos imprecisos, assim como, diferenças culturais.¹⁷

Seguindo essa lógica, muito se discute sobre a maior prevalência do TEA em meninos.¹⁸ Em uma revisão sistemática, publicada em 2017, abrangendo 54 estudos e envolvendo mais de 13.700.000 pacientes, foi identificada uma proporção geral de 4,2 homens para cada mulher (IC 95%: 3,8-4,6)¹⁹. Porém, dentre esses estudos, os de melhor qualidade metodológica, sugerem que o

valor supostamente real dessa prevalência seria de 3,5 vezes maior.¹⁹ Nesse sentido, supõe-se que para além das questões genéticas e biológicas, questões culturais e sociais dificultam o diagnóstico do TEA, tendo as meninas maior risco de terem seu transtorno negligenciado.¹⁹

Dentre esses fatores sociais e culturais temos que os meninos podem ser mais propensos a serem encaminhados para avaliação e diagnóstico do TEA do que as meninas, devido a estereótipos de gênero e expectativas sociais.²⁰ Além disso, há o debate de que meninas com TEA podem ser subdiagnosticadas ou diagnosticadas mais tarde do que os meninos, porque os sintomas do TEA em meninas podem ser diferentes dos meninos, ou porque elas podem desenvolver estratégias de adaptação social que mascaram esses sintomas.²¹

Nesse sentido, visando rever a prevalência entre os sexos no TEA nos últimos 10 anos e melhor descrever os diferentes aspectos que possam estar associados a uma diferença ou não da prevalência entre os sexos, esse estudo justifica-se por investigar as mudanças mais atuais desse paradigma que se configura como uma lacuna na epidemiologia desse transtorno.

2. OBJETIVO

Analisar a prevalência do TEA segundo sexo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O termo TEA é usado para enfatizar a ideia de que os pacientes são uma população clinicamente diversa, apresentando uma variação quantitativa nos principais domínios cognitivos e comportamentais, ao invés de serem categorizados como um distúrbio clínico distintamente separado.²² Dentre as diversas apresentações clínicas estão o atraso da fala/linguagem, falta de contato visual, interesse limitado em socializar, regressão de habilidades após o desenvolvimento inicial típico, resistência acentuada à mudança, interesses

restritos, comportamentos de atenção social atípicos ou mal coordenados, assim como podem apresentar sintomas de uma condição coexistente.⁶

O TEA abarca hoje transtornos anteriormente conhecidos como transtorno autista (autismo clássico, às vezes chamado de autismo infantil precoce, autismo infantil ou autismo de Kanner), transtorno desintegrativo da infância, transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação e transtorno de Asperger, configurando-se, assim, como um espectro⁷. Nesse sentido, essa é uma condição heterogênea, a qual pode apresentar-se de diversas formas clinicamente^{23,24} e pode aparecer muito tarde na vida, sendo mascarada por estratégias aprendidas.⁶

Trata-se de um transtorno do neurodesenvolvimento com fundamentação biológica, que se caracteriza por deficiências em dois principais domínios: (1) habilidades de comunicação e interação social e (2) padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades.^{6,8} O diagnóstico de TEA é feito clinicamente em pessoas que atendem a esses domínios, baseando-se na história e na observação do comportamento.^{25,26} Para um diagnóstico mais assertivo é importante uma avaliação completa e abrangente, na qual se faz necessária uma equipe multidisciplinar composta por um clínico com experiência em autismo, um fonoaudiólogo e um educador.^{25,26} Nesse diagnóstico, com uma avaliação adequada, é possível determinar o grau de funcionamento da criança, se a criança tem TEA, outra condição ou TEA e uma condição associada, assim como pode-se avaliar o seu nível de gravidade.^{25,26}

O termo espectro é usado para enfatizar a ideia de que os pacientes são uma população clinicamente diversa, apresentando uma variação quantitativa nos principais domínios cognitivos e comportamentais, ao invés de serem categorizados como um distúrbio clínico distintamente separado.²² Dentre as diversas apresentações clínicas estão o atraso da fala/linguagem, falta de contato visual, interesse limitado em socializar, regressão de habilidades após o

desenvolvimento inicial típico, resistência acentuada à mudança, interesses restritos, comportamentos de atenção social atípicos ou mal coordenados, assim como podem apresentar sintomas de uma condição coexistente.⁶

O TEA é frequentemente acompanhado por outras condições de neurodesenvolvimento.²⁷ Os sintomas das condições comórbidas, como ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, comportamentos disruptivos e depressão, podem ser agravados por experiências sociais negativas e uma maior consciência das diferenças e dificuldades sociais²⁸. Dentre as condições de neurodesenvolvimento mais comuns associadas com TEA temos: Transtorno de Ansiedade, Transtorno Desafiador Opositivo e outros transtornos de comportamento disruptivo, Depressão e outros transtornos do humor, Distúrbios de tiques, Esquizofrenia, e Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH),^{29,30} do qual cerca de 50% dos pacientes com TEA o apresentam.³¹ Para além de condições do desenvolvimento, também é frequente o número de pessoas autistas com síndromes genéticas, compondo um número em torno de 25% dessas pessoas.³²

Uma vez que sua patogênese ainda não foi totalmente esclarecida, supõe-se que o TEA tenha influência de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. Sobre os fatores genéticos, houve um avanço gigantesco nas últimas décadas, superando a maioria dos outros transtornos neuropsiquiátricos.²² Atualmente, existem três áreas principais de evidência que apoiam uma etiologia genética no TEA: estudos de gêmeos que comparam pares monozigóticos e dizigóticos, estudos com familiares comparando a taxa de autismo em parentes de primeiro grau versus a população e estudos de síndromes genéticas raras com diagnóstico de autismo comórbido.²² Devido à complexidade do transtorno e à diversidade de manifestações clínicas, é provável que haja interações entre múltiplos genes ou combinações de genes que sejam responsáveis pelo TEA.²² Além disso, concluiu-se que fatores epigenéticos e exposição a modificadores ambientais podem contribuir para a expressão variável dessa condição.²²

Infelizmente, a ideia de que a identificação de genes levaria diretamente à identificação de alvos terapêuticos e ao desenvolvimento de medicamentos convencionais ainda não foi confirmada,³³ uma vez que, atualmente, a intervenção farmacológica pode ser feita, a fim de reduzir os sintomas das comorbidades, mas não interfere nos sintomas centrais.^{34,35}

O manejo psicofarmacológico em indivíduos com TEA segue os mesmos princípios aplicados a outras condições psiquiátricas, ou seja, os medicamentos devem ser usados para tratar sintomas específicos e a eficácia do tratamento deve ser monitorada ao longo do tempo usando escalas de classificação.^{34,35} É essencial reavaliar periodicamente a necessidade de tratamento contínuo, uma vez que crianças com TEA são mais sensíveis à psicofarmacoterapia e podem apresentar mais efeitos adversos em comparação com crianças sem TEA.^{34,35} Devido às dificuldades na comunicação e identificação emocional, pode ser desafiador determinar o sintoma predominante e selecionar o medicamento mais adequado.^{34,35} Assim, os agentes farmacológicos não são a linha primária de tratamento, devendo ser iniciados apenas após intervenções comportamentais e educacionais intensivas.³⁶

Uma dessas intervenções comportamentais intensivas, a Análise do Comportamento Aplicada (ABA), visa fortalecer comportamentos desejáveis e reduzir comportamentos indesejáveis.³⁷ Além dela, tem-se ainda o Treinamento Experimental Discreto (TED), TEACCH/Ensino estruturado, *Early Start Denver Model* (ESDM), os quais tem alguma evidência de eficácia, principalmente se aplicados de maneira precoce.³⁸

Voltando para a patogênese do TEA, abrangendo a influência dos fatores ambientais, temos as exposições a substâncias tóxicas, agentes teratogênicos, eventos perinatais adversos e infecções pré-natais, com algum efeito modulador nesse transtorno,^{39,40} os quais parecem depender do momento e da duração da exposição, da concentração das toxinas, do mecanismo de ação e da

distribuição no sistema nervoso central.³⁹ Embora esses fatores representem uma minoria dos casos do TEA, podem influenciar os fatores genéticos que contribuem para a sua predisposição. Uma meta-análise de 40 estudos observacionais heterogêneos de fatores de risco perinatais e neonatais para autismo encontrou pouca evidência para implicar qualquer fator único na etiologia do autismo.⁴¹ No entanto, existem indícios que sugerem que a ampla gama de condições, as quais afetam a saúde perinatal e neonatal, como apresentação anormal e baixo peso ao nascer, pode estar associada a um maior risco.^{42,43}

Por último, adentrando os fatores neurobiológicos, estudos de neuroimagem, eletrofisiologia e autópsia em indivíduos com TEA indicam que anormalidades cerebrais desempenham um papel significativo no desenvolvimento do transtorno.¹³ Em comparação com indivíduos com e sem TEA, têm diferentes volumes totais e regionais de substância cinzenta e branca, diferentes concentrações químicas cerebrais, redes neurais, entre outras coisas⁴⁴. Ademais, indivíduos com TEA usam outros padrões de conectividade, estratégias cognitivas e áreas cerebrais para processar informações durante tarefas que requerem atribuição social do que indivíduos sem TEA.⁴⁴ Para além desses fatores, é importante ressaltar que evidências não comprovaram associação de imunizações a essa condição.⁴⁵

Mesmo com a constante evolução e aperfeiçoamento dos critérios diagnósticos para TEA, atualmente, questiona-se sobre a necessidade de diferentes critérios para ambos os sexos.²¹ O autismo é considerado mais prevalente em homens desde sua primeira citação². Com o passar do tempo, ficou-se preconizado a proporção 4:1 de prevalência entre os sexos,¹⁸ porém uma metanálise, de 2017, sugere que essa proporção é menor que 3,5:1.¹⁹

Existem diversas teorias que tentam justificar a prevalência de TEA nos homens, entre estas está a afirmativa de que essa predominância indica uma ligação ao

cromossomo X, não como único modo de herança, mas com alguma correlação.⁴⁶ Já uma outra teoria, sugere que há forte viés de sexo/gênero no diagnóstico de TEA, considerando que os instrumentos de avaliação podem apresentar um viés masculino, uma vez que a formulação dos itens que contribuem para a pontuação foi influenciada pela histórica prevalência de diagnósticos em indivíduos do sexo masculino.⁴⁷ À vista disso, as discrepâncias observadas apontam para a possibilidade de que os instrumentos de avaliação não sejam suficientemente sensíveis para identificar as formas pelas quais as mulheres expressam suas características.²¹

Além disso, é perceptível que as mulheres sofrem uma influência importante das expectativas de papéis de gênero, baseadas na cultura.⁴⁷ Essas questões podem levar meninas com autismo a adotar mais processos intrapessoais para modificar seus comportamentos,⁴⁸ o que somado a mecanismos biológicos, podem levar a trajetórias de desenvolvimento diferencial para cada sexo/gênero.²¹

Um outro argumento que justifica a teoria do viés de sexo/gênero é a idade média do diagnóstico em mulheres, a qual geralmente é mais tardia em comparação aos homens.⁴⁹ Esse viés pode influenciar a interpretação por parte de diagnosticadores e a interpretação de dificuldades sociais como meramente timidez (estereotipado como típico do sexo feminino), o que associado a condições coocorrentes e características atípicas podem ajudar a serem subestimadas ou mal reconhecidas até mais tarde na vida.^{21,50,51} De acordo com essa teoria, então, a histórica sub-representação das mulheres na pesquisa e prática clínica pode ter influenciado uma compreensão do autismo tendenciosa para os homens.⁴⁹

Relatos clínicos/autobiográficos anedóticos sugerem que pode haver “fenótipos femininos” de autismo, dentre eles estão: maior consciência da necessidade de interação social; desejo de interagir com os outros; tendência a “camuflar”

dificuldades mascarando e/ou desenvolvendo estratégias compensatórias; melhores habilidades linguísticas no desenvolvimento; melhor imaginação (faz de conta, mas tende a ser não recíproco, roteirizado e excessivamente controlado); interesses restritos tendem a envolver pessoas/animais, em vez de objetos/coisas; tendência a ter episódios de problemas alimentares.^{48,52} Dessa maneira, uma análise da literatura científica sobre a prevalência de cada sexo no TEA é fundamental para compreender a extensão dessa disparidade entre os sexos atualmente. Portanto, estudos observacionais que avaliam a diferença na prevalência entre meninos e meninas no TEA podem fornecer *insights* valiosos sobre possíveis fatores de risco, mecanismos subjacentes e, ainda, dados mais atualizados sobre essa prevalência.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise, a qual foi realizada no ano de 2022 a 2024, guiada pela diretriz do protocolo PRISMA 2020 (*Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses*).⁵³

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: PubMed/Medline, Embase e *Web of Science*. Quanto às estratégias de busca, têm-se os seguintes descritores: (*autism*) AND (*epidemiology* OR *prevalence*) AND ("*male-to-female ratio*").

4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os artigos inclusos foram estudos transversais de prevalência de TEA, encontrados nas bases de dados anteriormente especificadas e que alcançaram uma pontuação maior ou igual a 80% no STROBE.⁵⁴ E, para filtrar os resultados, apenas artigos que foram publicados a partir de 2013 e estudos publicados na

Língua Portuguesa e Língua Inglesa foram pré-selecionados. Em contrapartida, os artigos excluídos foram os estudos com dados secundários, como revisões, metanálise, *scoping review*, relato de casos, *letters*, assim como estudos intervencionistas e estudos observacionais não transversais.

4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Após a busca, os artigos foram exportados para a plataforma de revisões sistemáticas RAYYAN,⁵⁵ onde foi realizada a identificação dos artigos duplicados e em seguida a primeira seleção cega, com base no título e no resumo, seguindo os critérios de seleção pré-definidos. Não houve divergência entre os avaliadores, a inclusão não precisou ser decidida por um terceiro avaliador não cego. Em seguida, foi realizada a segunda seleção cega, com base na leitura completa dos artigos. Após essas duas etapas de seleção, os artigos filtrados foram analisados segundo o checklist STROBE⁵⁴ para avaliação da qualidade metodológica. Por fim, os estudos com uma qualidade metodológica maior ou igual a 80% segundo o STROBE⁵⁴ serviram para análise e extração das variáveis.

4.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE

As variáveis de interesse abrangem sexo e faixa etária da população estudada.

4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para avaliação da qualidade metodológica e inclusão na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta STROBE,⁵⁴ a qual inclui uma lista de checagem que avalia diferentes seções dos estudos observacionais, como título, resumo, introdução, métodos, resultados e discussão.

4.7 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Após a seleção dos estudos, os dados extraídos foram inseridos em formato de planilha do EXCEL, para que a análise comparativa e descritiva das variáveis de interesse fosse realizada.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, o presente estudo não necessita de apreciação do Comitê de Ética por envolver apenas busca bibliográfica, sem acesso a pessoas ou banco de dados restritos. Não há conflito de interesse.

5. RESULTADOS

Dos 116 estudos coletados das bases de dados PubMed, Embase e Web of Science, 55 foram excluídos por estarem duplicados. Em seguida, os 61 artigos restantes passaram por uma triagem, onde se avaliou apenas seus títulos e os seus resumos. Desses, 51 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão e/ou exclusão. Por fim, 10 estudos foram submetidos à leitura integral, sendo 6 removidos por não cumprir os critérios pré-estabelecidos, permanecendo, portanto, 4 artigos para análise de dados nessa revisão sistemática (fluxograma 1).

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

Os quatro artigos incluídos nessa revisão sistemática são estudos transversais.⁵⁶⁻⁵⁹ Todos tiveram pontuação no STROBE maior que 80%, sendo o menor valor de 80,4%⁵⁷ e o maior valor de 93%.⁵⁶ Dentre esses artigos, dois são de países da Ásia (Iran e China)^{56,58} e dois são europeus (Itália e Espanha)^{57,59} (Quadro 1). No que tange ao período dos estudos, somente um dos quatro artigos trouxeram o período em que a amostra foi estudada, sendo este com duração de dois anos, indo de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2018.⁵⁷ O estudo chinês traz que a pesquisa aconteceu em 2009, porém não especificou o período.⁵⁷ O artigo publicado há mais tempo é de 2014⁵⁶ e o mais recente de

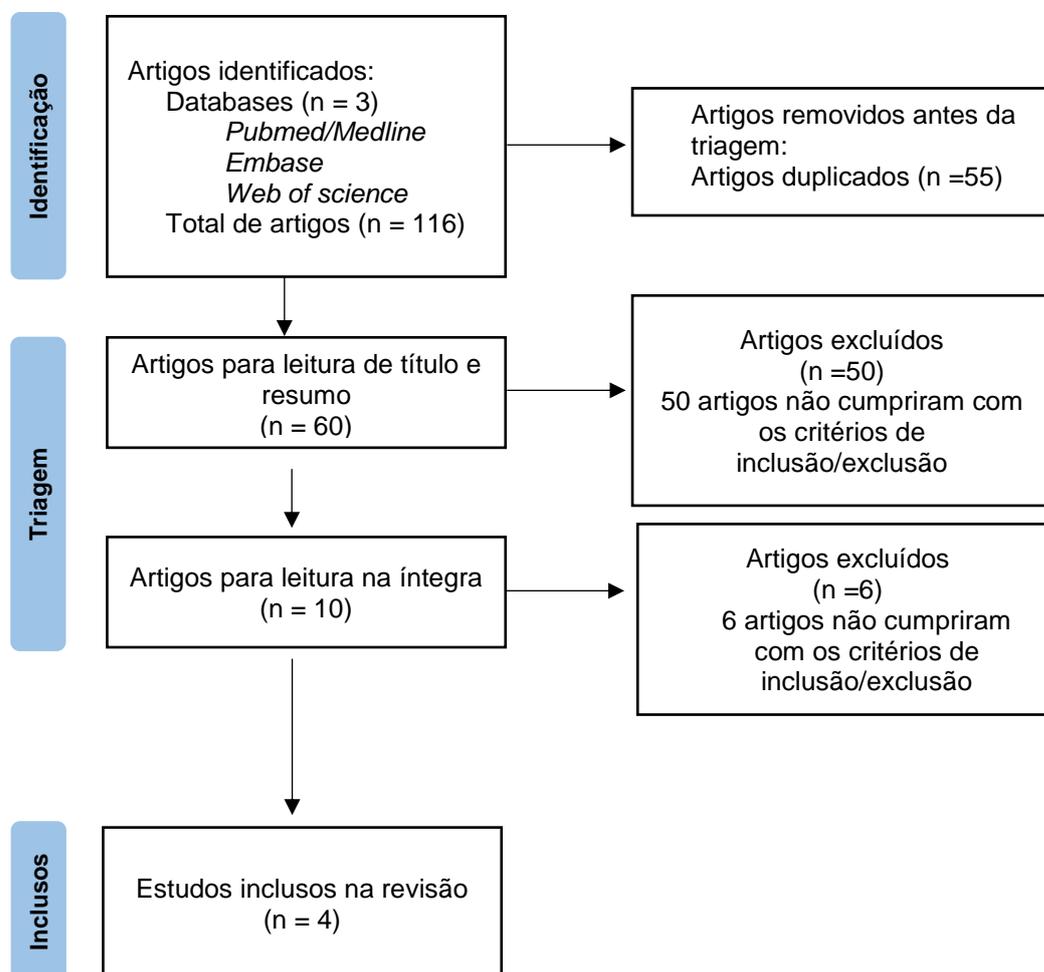
2023.⁵⁷ No mais, dois estudos foram realizados em duas fases,^{57,59} enquanto os outros foram estudos de corte transversal de fase única.^{56,58}

Quadro 1: Panorama geral dos estudos

AUTOR/ ANO	PAÍS DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
Mohammadi, et al. ⁵⁸ (2019)	Iran	K-SADS-PL-2009
Morales-Hidalgo, et al. ⁵⁹ (2018)	Espanha	CAST, EDUTEA, ADI-R, ADOS-2
Scattoni, et al. ⁵⁷ (2023)	Itália	ADI-R, ADOS-2, DSM-IV-TR, DSM-5
Huang, et al. ⁵⁶ (2014)	China	CHAT, DSM-IV

Fonte: elaborado pelo próprio autor

Fluxograma 1 – Seleção dos artigos



Fonte: PRISMA 2020⁵³

Quadro 2 – Lista de itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)⁵⁴

Itens	Mohammadi, et al. 2019	Morales -Hidalgo, et al. 2018	Scattoni, et al. 2023	Huang, et al. 2014
1	vermelho	vermelho	amarelo	amarelo
2	verde	verde	verde	verde
3	verde	verde	verde	verde
4	verde	verde	vermelho	verde
5	vermelho	vermelho	verde	verde
6	verde	verde	verde	verde
7	verde	verde	vermelho	verde
8	verde	verde	verde	verde
9	vermelho	verde	verde	vermelho
10	verde	verde	verde	verde
11	verde	verde	vermelho	verde
12	verde	verde	verde	verde
13	verde	verde	verde	verde
14	verde	verde	verde	verde
15	verde	verde	verde	verde
16	verde	verde	verde	verde
17	verde	verde	verde	verde
18	verde	verde	verde	verde
19	verde	verde	verde	verde
20	verde	verde	verde	verde
21	verde	verde	verde	verde
22	verde	verde	verde	verde
Total (%)	19 (86,4%)	20 (87,0%)	18,5 (80,4%)	20,5 (89,1%)

Legenda: verde = 1 ponto; vermelho = 0 pontos; amarelo = 0,5 ponto.

Fonte⁵⁴

5.2 PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SEGUNDO O SEXO

Todos os estudos trouxeram a prevalência de TEA e a prevalência do sexo masculino e feminino nesse transtorno. Foram avaliadas crianças desde 18 meses a 18 anos (Tabela 1). O estudo Scattoni et al (2023),⁵⁷ trouxe a prevalência de TEA na Itália de 13.4 por 1000, sendo a prevalência masculina de 22.2 por 1000 crianças (95% CI 18.3–26.8) e a feminina de 5.1 (95% CI 3.0–9.0), com a razão de homem para mulher de 4.4:1. O estudo Huang et al,⁵⁶ (2014) trouxe a prevalência do transtorno na China de 27.5 por 1 000 (95% CI 16.0-39.0), sendo a prevalência masculina de 43.4 por 10 000 e a feminina de 10.8 por 10000, com a razão de homem para mulher de 4:1. O estudo Mohammadi et al,⁵⁸ (2019) mostra a prevalência do autismo no Iran de 10 por 10000 crianças sendo a prevalência masculina 0,2% e a feminina 0,1%, com a razão de homem para mulher de 2:1. O estudo Morales-Hidalgo et al,⁵⁹ (2018) trouxe prevalência de TEA na Espanha de 15,5 por 1000 em crianças de 4 a 5 anos e 10 por 1000 em crianças de 10 a 11 anos, sendo a prevalência masculina de 2.52% em crianças pré escolares e de 1,72% em crianças escolares, assim como a feminina é de 0,39% e 0,58%, com a razão de homem para mulher de 4.4:1 nos primeiros anos e 3.3:1.

Tabela 1. Descrição dos estudos em relação às variáveis

	ANO	FAIXA ETÁRIA	PREVALÊNCIA DE TEA		RAZÃO HOMEM PARA MULHER
			MASCULINO	FEMININO	
Mohammad et al	2019	6-18 anos	0,2%	0,1%	2:1
Morales-Hidalgo et al	2018	4-5 anos	2,52%	0,39%	4.4:1
		10-11 anos	1,72%	0,58%	3.3:1
Scattoni et al	2023	7-9 anos	2.2%	0.51%	4.4:1
Huang et al	2014	1,5 – 3 anos	4.34%	1.08%	4:1

Fonte: elaborado pelo próprio autor

6. DISCUSSÃO

Embora o TEA afete indivíduos de todas as idades, raças e origens étnicas, estudos demonstram uma prevalência significativamente maior em meninos do que em meninas.¹⁸ Atualmente, estima-se que cerca de quatro meninos sejam diagnosticados com TEA para cada menina diagnosticada, embora a razão exata

ainda seja objeto de investigação.¹⁸ Essa disparidade de gênero na prevalência do TEA levanta questões importantes sobre diferenças biológicas e sociais que podem contribuir para a manifestação e diagnóstico desse transtorno.^{13,20}

6.1 RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS

A partir dos resultados dessa revisão sistemática, dos 4 estudos avaliados, apenas o estudo Huang et al,⁵⁶ (2014) traz o preconizado de que a prevalência de homens e mulheres no Transtorno do Espectro Autista é desigual, sendo de 4 meninos para cada 1 menina. Apesar de não ser o estudo mais recente ou considerar como critérios diagnósticos o DSM mais atualizado, apresenta-se como o estudo com a melhor qualidade metodológica.

O estudo Morales-Hidalgo et al⁵⁹ (2018) trouxe diferentes prevalências do sexo considerando diferentes faixas etárias. Numa faixa etária menor a prevalência foi de 4.4 meninos para cada 1 menina e na faixa etária maior a prevalência foi de 3.3 meninos para cada 1 menina. Diante desses resultados, é importante resgatar evidências que sugerem como as mulheres podem manifestar um fenótipo diferente de TEA e serem mais propensas a camuflar suas dificuldades, apresentando sinais mais sutis do transtorno.^{48,52} Consequentemente, pode haver um subdiagnóstico ou diagnóstico tardio em comparação com os homens,^{48,52} o que explicaria um aumento da prevalência em meninas com o aumento da faixa etária.

O estudo Scattoni et al⁵⁷ (2023) traz uma prevalência segundo o sexo maior do que a estabelecida anteriormente, trazendo o valor de 4.4 homens para cada 1 mulher com autismo. Esse dado se assemelha ao valor encontrado para a faixa etária de 4 a 5 anos do estudo espanhol, o que pode indicar alguma consistência ou convergência nos padrões de prevalência em determinadas populações ou contextos, a partir de ferramentas diagnósticas semelhantes.

O estudo Mohammadi et al⁵⁸ (2019) traz uma prevalência muito menor de homens que a sabida anteriormente, além de uma prevalência menor do transtorno na população em geral. Esse fato pode estar relacionado a grande diferença de ferramenta diagnóstica utilizada pelos pesquisadores. O K-SADS-PL (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for Scholl Aged Children Present and Lifetime Version*) é a única ferramenta, dentre as utilizadas nos estudos, que é baseada no DSM III-R⁵, o qual não via o autismo como um espectro, mas sim como uma condição única e homogênea. A partir das edições posteriores, teve-se uma compreensão mais abrangente do autismo, vendo-o como um espectro de condições relacionadas, o que reflete num aumento do número de pessoas que se adequam ao diagnóstico.²²

Outro ponto importante a se considerar nos estudos são as diferenças culturais e socioeconômicas que podem afetar o acesso ao diagnóstico e aos serviços de intervenção em diferentes grupos etários. Por exemplo, em algumas culturas ou comunidades, pode haver estigma associado ao TEA, o que também poderia interferir na avaliação e diagnóstico do transtorno.

Diante de uma prevalência maior masculina em todos os estudos, é crucial considerar os argumentos relacionados ao viés de gênero na avaliação e diagnóstico do TEA. Como mencionado, historicamente, o TEA foi predominantemente estudado em homens, o que pode resultar em um viés de gênero na compreensão da condição.^{48,52} Essa falta de representação feminina nos estudos antigos pode levar a uma subestimação da prevalência do TEA em meninas ainda na atualidade.^{48,52}

O viés de diagnóstico também desempenha um papel significativo, uma vez que os profissionais de saúde podem estar mais familiarizados com a apresentação do TEA em meninos e, portanto, menos propensos a reconhecer os sintomas em meninas. Esses fatores, combinados com a falta de divulgação e estudo das

manifestações do TEA em meninas, podem contribuir para uma subestimação da prevalência do TEA nos grupos demográficos dos estudos avaliados.

6.2 PONTOS FORTES E FRACOS DA REVISÃO

Apesar de todos os artigos atingirem uma pontuação maior que 80% na escala de qualidade metodológica, STROBE,⁵⁴ houve uma variabilidade significativa entre os estudos, considerando faixa etária, tamanho total da amostra, ferramentas diagnósticas e local do estudo, o que dificulta uma análise mais definitiva sobre o tema.

Além disso, nenhum dos artigos ocorreu na América Latina, o que pode trazer questionamentos sobre a aplicabilidade desses dados nessa região e mais especificamente no Brasil. De mesmo modo, nenhum estudo trouxe avaliação em adultos, não avaliando, assim, possíveis diagnósticos tardios e o quanto as mulheres podem estar atreladas a eles.

Por fim, mesmo diante da vasta literatura e estudos sobre o tema autismo, foram encontrados poucos artigos que buscam a prevalência dos sexos nesse transtorno.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão contribui para a ciência ao consolidar e sintetizar evidências sobre a prevalência dos sexos no Transtorno do Espectro Autista (TEA), fornecendo uma visão atualizada dessa disparidade, reafirmando a prevalência já estabelecida, porém trazendo ressalvas para os diversos vieses que podem estar intrínsecos a esse valor. Essa contribuição é crucial para a comunidade científica, pois motiva o surgimento de futuras pesquisas, sobre a própria prevalência do transtorno nos diversos países, com ênfase nas distinções de gênero e sua realização no Brasil.

Além disso, os resultados dessa revisão têm o potencial de informar, visando a construção de melhores práticas clínicas, a fim de auxiliar os profissionais de saúde a enxergarem o TEA em diferentes sexos. Ao promover uma compreensão mais profunda dessa condição, este trabalho pode catalisar mudanças positivas na prestação de serviços de saúde, bem como na conscientização e aceitação da diversidade neurobiológica na sociedade.

Por fim, percebe-se que o autismo atinge majoritariamente os meninos, entretanto ressalta-se a importância de se traçar o fenótipo feminino, a partir estudos em mulheres autistas de todas as idades, com o objetivo de facilitar o diagnóstico e tornar os dados sobre prevalência mais fidedignos.

REFERÊNCIAS

1. Cunha E. Autismo e inclusão: psicopedagogia e práticas educativas na escola e na família. 7th ed. Rio de Janeiro: Wak Editora; 2017. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://ria.ufrn.br/jspui/handle/123456789/2014>
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* . 1943;217–50. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://autismtruths.org/pdf/Autistic%20Disturbances%20of%20Affective%20Contact%20-%20Leo%20Kanner.pdf>
3. Bleuler E. Dementia Praecox order die Gruppe der Schizophrenien. *Allgemein Zeitschrift für Psychiatrie und Physisch-gerichtliche Medizin*. 1911; [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://philpapers.org/rec/BLEDPO-3>
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* . Vol. 1. Washington D/C; 1952. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.turkpsikiyatri.org/arsiv/dsm-1952.pdf>
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*. Vol. 3. Washington D/C; 1980. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://aditpsiquiatriapsicologia.es/images/CLASIFICACION%20DE%20ENFERMEDADES/DSM-III.pdf>
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. 5th ed. American Psychiatric Association, editor. Arlington; 2013 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582711835/>.
7. Montenegro MA, Celeri EHR V., Casella EB. Transtorno do Espectro Autista - TEA: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento [Internet]. Rio de Janeiro: Thieme Brazil; 2018 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554650827/>
8. World Health Organization. *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases#:~:text=ICD-11%20Adoption-,The%20latest%20version%20of%20the%20ICD%2C%20ICD-11%2C%20was,1st%20January%202022.%20...>
9. Silva CC e, Elias LC dos S. Instrumentos de Avaliação no Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática. *Revista Avaliação Psicológica* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2023 Jun 7];19(02). Available from: <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2020.1902.09>
10. Machado FP, Lerner R, Novaes BC de AC, Palladino RRR, Cunha MC. Questionário de indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil: avaliação da sensibilidade para transtornos do espectro do autismo. *Audiology - Communication Research* [Internet]. 2014 Dec [cited 2023 Jun 7];19(4):345–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S2317-64312014000300001392>

11. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. Nonmedical Interventions for Children With ASD: Recommended Guidelines and Further Research Needs. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2023 Jun 7];130(Supplement_2):S169–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-09000>
12. Management of Autism Spectrum Disorders in Primary Care. *Pediatr Ann* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Jun 7];38(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3928/00904481-20090101-08>
13. Lai MC, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Jun 7];383(9920):896–910. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
14. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2022 Dec 8 [cited 2023 Jun 7];48(1):112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>
15. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Research* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Jun 7];5(3):160–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.239>
16. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2023 Jun 7];15(5):778–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2696>
17. Matson JL, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 7];5(1):418–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2010.06.004>
18. Fombonne E. Prevalence of Childhood Disintegrative Disorder. *Autism* [Internet]. 2002 Jun 30 [cited 2023 Jun 7];6(2):149–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1362361302006002002>
19. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jun 7];56(6):466–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
20. Russell G, Steer C, Golding J. Social and demographic factors that influence the diagnosis of autistic spectrum disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec 12 [cited 2023 Jun 7];46(12):1283–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-010-0294-z>
21. Lai MC, Lombardo M V., Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015 Jan [cited 2023 Jun 7];54(1):11–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.003>

22. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Jun 7];15(9):409–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003>
23. Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child Dev* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 7];84(2):429–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x>
24. Thurm A, Manwaring SS, Luckenbaugh DA, Lord C, Swedo SE. Patterns of skill attainment and loss in young children with autism. *Dev Psychopathol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Jun 7];26(1):203–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579413000874>
25. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES SODABP. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 Jan;145(1).
26. Penner M, Anagnostou E, Andoni LY, Ungar WJ. Systematic review of clinical guidance documents for autism spectrum disorder diagnostic assessment in select regions. *Autism* [Internet]. 2018 Jul [cited 2023 Jun 7];22(5):517–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1362361316685879>
27. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Jun 7];36(7):849–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-006-0123-0>
28. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Jun 7];29(3):216–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.003>
29. Yeh TC, Chen MH, Bai YM, Tsai SJ, Hsu JW, Huang KL, et al. Longitudinal follow-up of subsequent psychiatric comorbidities among children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Jun 7];331:245–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.042>
30. Matson JL, Nebel-Schwalm MS. Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: an overview. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jun 7];28(4):341–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2005.12.004>
31. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 7];8:268. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00268>
32. Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1996 Mar [cited 2023 Jun 7];38(3):191–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb15081.x>

33. Manoli DS, State MW. Autism Spectrum Disorder Genetics and the Search for Pathological Mechanisms. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 7];178(1):30–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111608>
34. Aman MG, Farmer CA, Hollway J, Arnold LE. Treatment of inattention, overactivity, and impulsiveness in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2008 Oct [cited 2023 Jun 7];17(4):713–38, vii. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2008.06.009>
35. Towbin KE. Strategies for pharmacologic treatment of high functioning autism and Asperger syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2003 Jan [cited 2023 Jun 7];12(1):23–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1056-4993\(02\)00049-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1056-4993(02)00049-4)
36. McGuire K, Fung LK, Hagopian L, Vasa RA, Mahajan R, Bernal P, et al. Irritability and Problem Behavior in Autism Spectrum Disorder: A Practice Pathway for Pediatric Primary Care. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Feb [cited 2023 Jun 7];137 Suppl 2:S136-48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-2851L>
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, editor. Edinburgh; 2011 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.autismeurope.org/wp-content/uploads/2017/08/Assessment-diagnosis-and-clinical-interventions-for-children-and-young-people-with-ASD.pdf>
38. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-Based Comprehensive Treatments for Early Autism. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* [Internet]. 2008 Mar 3 [cited 2023 Jun 7];37(1):8–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15374410701817808>
39. Mazina V, Gerdts J, Trinh S, Ankenman K, Ward T, Dennis MY, et al. Epigenetics of autism-related impairment: copy number variation and maternal infection. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 7];36(2):61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/DBP.000000000000126>
40. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jun 7];75(5):514. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4685>
41. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Jun 7];128(2):344–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
42. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Sep [cited 2023 Jun 7];142(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-0134>

43. von Ehrenstein OS, Cui X, Yan Q, Aralis H, Ritz B. Maternal Prenatal Smoking and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A California Statewide Cohort and Sibling Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2023 Jun 7];190(5):728–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwaa182>
44. Lainhart JE. Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2023 Jun 7];142C(1):33–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30080>
45. Carter-Pokras O, Hutchins S, Gaudino JA, Veeranki SP, Lurie P, Weiser T, et al. The role of epidemiology in informing United States childhood immunization policy and practice. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2021 Oct [cited 2023 Jun 7];62:100–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.09.017>
46. Muhle R, Trentacoste S V, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* [Internet]. 2004 May [cited 2023 Jun 7];113(5):e472-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.5.e472>
47. Kreiser NL, White SW. ASD in Females: Are We Overstating the Gender Difference in Diagnosis? *Clin Child Fam Psychol Rev* [Internet]. 2014 Mar 9 [cited 2023 Jun 7];17(1):67–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10567-013-0148-9>
48. Gould J and JAS. Missed diagnosis or misdiagnosis? Girls and women on the autism spectrum. *Good Autism Practice (GAP)* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 7];12:34–41. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/bild/gap/2011/00000012/00000001/art00005>
49. Begeer S, Mandell D, Wijnker-Holmes B, Venderbosch S, Rem D, Stekelenburg F, et al. Sex Differences in the Timing of Identification Among Children and Adults with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2013 May 22 [cited 2023 Jun 7];43(5):1151–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-012-1656-z>
50. Kopp S, Gillberg C. Girls with social deficits and learning problems: Autism, atypical Asperger syndrome or a variant of these conditions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1992 Apr [cited 2023 Jun 7];1(2):89–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02091791>
51. Goldman S. Opinion: Sex, gender and the diagnosis of autism—A biosocial view of the male preponderance. *Res Autism Spectr Disord* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Jun 7];7(6):675–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2013.02.006>
52. Kopp S, Gillberg C. The Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)-Revised Extended Version (ASSQ-REV): An instrument for better capturing the autism phenotype in girls? A preliminary study involving 191 clinical cases and community controls. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Jun 7];32(6):2875–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.017>

53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021 Dec 29;10(1):89. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
54. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010 Jun;44(3):559–65. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
55. Escaldelai FMD, Escaldelai L, Bergamaschi DP. Avaliação de validade de um sistema computacional na identificação de estudos duplicados. *Escola Anna Nery*. 2023;27. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2022-0143pt>
56. Huang JP, Cui SS, Han Y, Irva HP, Qi LH, Zhang X. Prevalence and early signs of autism spectrum disorder (ASD) among 18-36 month-old children of Tianjin in China. *Biomed Environ Sci*. 2014 Jun;27(6):453–61. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24961855/>
57. Scattoni ML, Fatta LM, Micai M, Sali ME, Bellomo M, Salvitti T, et al. Autism spectrum disorder prevalence in Italy: a nationwide study promoted by the Ministry of Health. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2023 Oct 28;17(1):125. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37898807/>
58. Mohammadi MR, Ahmadi N, Khaleghi A, Zarafshan H, Mostafavi SA, Kamali K, et al. Prevalence of Autism and its Comorbidities and the Relationship with Maternal Psychopathology: A National Population-Based Study. *Arch Iran Med*. 2019 Oct 1;22(10):546–53. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679355/>
59. Morales-Hidalgo P, Roigé-Castellví J, Hernández-Martínez C, Voltas N, Canals J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Spanish School-Age Children. *J Autism Dev Disord*. 2018 Sep 25;48(9):3176–90. [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696527/>