

INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

JOÃO PEGO FERREIRA

**O PAPEL DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

LONDRINA

2019

JOÃO PEGO FERREIRA

**O PAPEL DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Paraná como requisito
parcial para a conclusão do Ensino Médio
Integrado à Biotecnologia.

LONDRINA
2019

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOÃO PEGO FERREIRA

O PAPEL DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do
Paraná como requisito parcial para a
conclusão do Ensino Médio Integrado à
Biotecnologia.

Orientador: _____

Prof^a Ariela Oliveira Holanda

Prof(a). Componente de Banca 1

Prof(a). Componente de Banca 2

Londrina, ____ de _____ de 2019.

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente ao meu pai Jonas e minha mãe Rosana, por sempre fornecerem a mim condições de somente estudar, possibilitando um crescimento acadêmico enorme e conseqüentemente corroborando para a execução deste trabalho.

À minha orientadora Ariela Oliveira Holanda, por toda a paciência, amizade, risadas e ótimos momentos de orientação, que fizeram este caminho no último ano serem mais leves.

Aos meus amigos mais íntimos Emmanuel, Giovana, Laura e Maria Beatriz, por serem as melhores amigas que eu já tive e por me mostrarem que a amizade vai além de somente boas risadas, amo vocês.

Ao Instituto Federal do Paraná - Campus Londrina, por fornecer docentes e servidores com ótimas formações, e também por estes 4 anos em que permaneci na instituição, onde me senti acolhido por todos.

À Mônica Monte de Souza, por me ajudar com a formatação deste trabalho e sempre tirar as minhas dúvidas em relação a ABNT.

A todos que de alguma forma contribuíram para a execução deste trabalho, meu muito obrigado.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem como características principais os déficits na comunicação social, reciprocidade social e em comportamentos não verbais de comunicação usados para interação social e em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Atualmente, segundo Baxter *et al.* (2015), estima-se que, em 2010, havia 52 milhões de portadores do TEA por todo o mundo, com uma prevalência de 7,6 para 1000 ou 1 para 132 pessoas. A etiologia do TEA ainda é pouco conhecida, porém, alguns dos possíveis fatores correlacionados ao transtorno são: pais que possuem idade reprodutiva avançada, pais que tiveram seus filhos em idades tardias e complicações durante a gravidez. Ademais, outro fator que pode ser relacionado à etiologia do TEA é o Eixo Intestino-Cérebro (EIC). O EIC é conhecido como uma comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Entérico (SNE), capaz de conectar centros emocionais e cognitivos do cérebro a funções intestinais periféricas. Diante disso, o presente estudo se propõe a conduzir uma revisão sistemática baseada no método PRISMA, que reúna evidências sobre as possíveis relações entre EIC e TEA. Realizou-se buscas sistemáticas nas bases de dados Portal Regional da BVS e SciELO, utilizando as palavras-chave: autismo, transtorno autístico, transtorno do espectro autista, microbiota, microbioma humano e microbioma. Utilizaram-se critérios de inclusão e exclusão para selecionar os trabalhos e ao final da busca, e ao final foram obtidos cinco estudos que satisfizeram os critérios de elegibilidade deste trabalho. Os resultados encontrados apresentam que principais papéis que o EIC desempenha no TEA são através de neurotransmissores como a serotonina, os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), as alterações na Microbiota Intestinal (MI) e seus metabólitos sistêmicos e as citocinas. A serotonina desempenha sua função por ser produzida no intestino, atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE), ser transportada através da corrente sanguínea e mandar sinais neurais até o cérebro através do nervo vago, por exemplo. Já os AGCC, principalmente o propionato, desempenham suas mediações no EIC pois quando esses são acumulados podem possuir importantes funções nesse eixo. Assim como na serotonina, os AGCC cruzam a BHE, modificando a função cerebral no TEA. As alterações na MI e seus metabólitos podem influenciar e modificar diretamente ou indiretamente a resposta imune, podendo ser responsável pela etiologia do TEA. Por fim, as citocinas advindas de um Trato Gastrointestinal inflamado, por intermédio da BHE, atravessam essa fronteira e provocam uma resposta imune no cérebro, influenciando principalmente o comportamento. Os resultados encontrados sugerem que podem haver correlações entre EIC e TEA, porém todos os estudos utilizados no final são dos anos 2016 a 2018, demonstrando que o tema ainda é extremamente recente. Em função disso, é de suma importância que haja cuidado com o tema, pois a relação entre EIC e TEA ainda não é clara. Estudos futuros acerca do tema podem focar também nos efeitos de probióticos e de aspectos nutricionais, e se podem possuir papéis na etiologia do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Eixo Intestino-Cérebro. Microbiota Intestinal.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by deficits in social communication, social reciprocity, nonverbal communication behaviors used for social interaction and skills to develop, keep and understand relationships. Nowadays, according to Baxter et al. (2015), it is estimated that in 2010 were 52 million ASD persons in the world, with a prevalence of 7.6 to 1000 or 1 to 132 people. ASD's etiology stills barely known, however, some things are correlated to the disorder, these are: parents that have advanced reproductive age, parents that had their child late in life and problems during the pregnancy. Therefore, another fact that can be related to ASD's etiology is the Gut-Brain Axis (GBA). The GBA is described by the bidirectional communication between the Central Nervous System (CNS) and the Enteric Nervous System (ENS), capable of connect emotions and cognitive centers of the brain to peripheral intestinal functions. Then, the aim of this study is to conduct a systematic review based on the PRISMA Statement, bringing together the evidences of the possible relation between GBA and ASD. A systematic search in the literature was performed in the Regional Portal of VHL and SciELO databases, using the key-words: autism, autistic disorder, autism spectrum disorder, microbiota, human microbiome and microbiome. Inclusion and exclusion criteria were used to select the studies and in the end of the search, five studies were obtained that satisfied the eligibility criteria of this paper. The results show that the main roles that GBA plays in ASD are through neurotransmitters such as serotonin, Short Chain Fatty Acids (SCFA), changes in Gut Microbiota (GM) and its systemic metabolites and cytokines. Serotonin performs its function because it is produced in the intestine, crosses the Blood-Brain Barrier (BBB), is transported through the bloodstream and sends neural signals to the brain via the vagus nerve, for example. Therefore the SCFAs, especially the propionate, play their mediations in the GBA because when these are accumulated can have important functions in this axis. Such as serotonin, SCFAs crosses the BBB, modifying brain function in ASD. Changes in GM and its metabolites may directly and indirectly influence and modify the immune response and may be responsible for the etiology of ASD. Finally, cytokines from an inflamed Gastrointestinal Tract through the BBB cross this border and introduce an immune response in the brain, mainly influencing behavior. The results suggest that there may be correlations between GBA and ASD, but all studies used at the end of this paper are from 2016 to 2018, showing that the theme is still extremely recent. For this theme, it is of extreme importance to be careful with the theme, as the relationship between GBA and ASD is not clear yet. Future studies may also focus on the effects of probiotics and nutritional aspects, and if these have any effect on ASD.

Key-words: *Autism Spectrum Disorder. Gut-Brain Axis. Gut Microbiota.*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FATORES CORRELACIONADOS AO TEA.

FIGURA 2 – TRANSTORNOS ASSOCIADOS AO EIXO INTESTINO-CÉREBRO.

FIGURA 3 – HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA: INVESTIGAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO SUPERIOR NA HIERARQUIA INDICAM MAIOR FORÇA DE EVIDÊNCIA.

FIGURA 4 – FLUXOGRAMA *PRISMA*.

FIGURA 5 – O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E SEU PAPEL NO TEA.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

AGAB: Ácido Gama Aminobutírico

AGCC: Ácidos Graxos de Cadeia Curta

BHE: Barreira Hematoencefálica

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

EIC: Eixo Intestino-Cérebro

HHA: Hipotálamo Hipófise-Adrenal

MI: Microbiota Intestinal

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

PG: Problemas Gastrointestinais

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNC: Sistema Nervoso Central

SNE: Sistema Nervoso Entérico

TEA: Transtorno do Espectro Autista

TG: Trato Gastrointestinal

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 DESENVOLVIMENTO | 11 |
| 3 METODOLOGIA | 15 |
| 3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA | 17 |
| 3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 18 |
| 4 ANÁLISE DE DADOS E RESULTADOS | 21 |
| 5 DISCUSSÃO | 28 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 31 |
| 7 REFERÊNCIAS | 31 |

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) se refere a uma série de condições caracterizadas por algum grau de comprometimento no comportamento social, na comunicação e na linguagem, e por uma gama estreita de interesses e atividades que são únicas para o indivíduo e realizadas de forma repetitiva (OPAS, 2017). Baxter *et al.* (2015) estimaram que, em 2010, havia 52 milhões de portadores do TEA por todo o mundo, com uma prevalência de 7,6 para 1000 ou 1 para 132 pessoas. Entretanto, esse número de portadores do transtorno cresceu nas duas últimas décadas, com maior frequência em pessoas sem deficiências intelectuais e em homens, pois esses são afetados de 4 a 5 vezes mais do que as mulheres (LAI, LOMBARDO, BARON-COHEN, 2013).

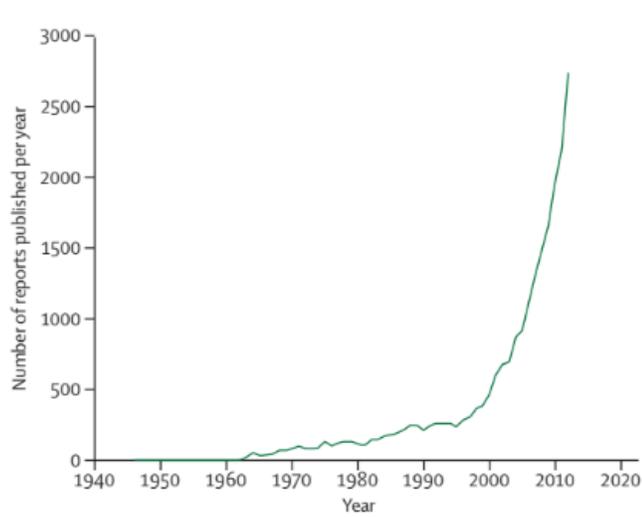
A etiologia do transtorno é ainda pouco conhecida. Entretanto, variáveis como (a) pais que possuem idade reprodutiva avançada; (b) pais que tiveram seus filhos em idades tardias; (c) cidades que possuem empregos voltados predominantemente à área da tecnologia; (d) complicações durante a gravidez e, (e) exposição a produtos químicos têm sido apontadas como fatores correlacionados ao TEA (LAI, LOMBARDO, BARON-COHEN, 2013). Além dessas variáveis, o Eixo Intestino-Cérebro (EIC) tem sido alvo de investigação. Contudo, a relação entre EIC e as possíveis causas do TEA ainda permanece pouco explorada. Diante da alta prevalência e importância do transtorno, das incertezas quanto à sua etiologia, da possibilidade de relação eixo intestino-cérebro e TEA e da escassez de estudos que abordem essa relação, este estudo se propõe a conduzir uma revisão sistemática que reúna evidências sobre as possíveis relações entre EIC e TEA. Os objetivos específicos ora delineados são: caracterizar as publicações selecionadas, sistematizar as principais temáticas abordadas em cada uma delas e descrever seus principais achados. Devido ao fato do tema abordado neste estudo ser um recente interesse da área científica e, em consequência disso, contar com poucas descrições a seu respeito, o presente trabalho justifica sua importância por se propor a reunir as informações já existentes e caracterizá-las visando uma maior compreensão acerca

da temática dentro do âmbito científico.

2. DESENVOLVIMENTO

O Transtorno do Espectro Autista, popularmente conhecido por autismo, foi primeiramente descrito por Leo Kanner em 1943. O autor analisou 11 crianças, sendo 8 meninos e 3 meninas. Um desses meninos, cujo nome era Donald, foi descrito pelos pais, em uma carta enviada a Kanner, com as seguintes palavras: “ele fica mais feliz quando está sozinho, quase nunca chora para ir com a mãe dele, não demonstra perceber quando seu pai chega e era indiferente para ele visitar seus parentes” (KANNER, 1943, tradução nossa). Ao ser pioneiro em descrever pessoas que possivelmente eram portadoras do TEA, Kanner possibilitou o crescimento das pesquisas sobre o transtorno, que tiveram um expressivo aumento nos anos de 2000 a 2012, tal como apresentado no Gráfico 1.

GRÁFICO 1: O CRESCIMENTO DE PESQUISAS SOBRE O TEA AO LONGO DO TEMPO.



FONTE: LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2013.

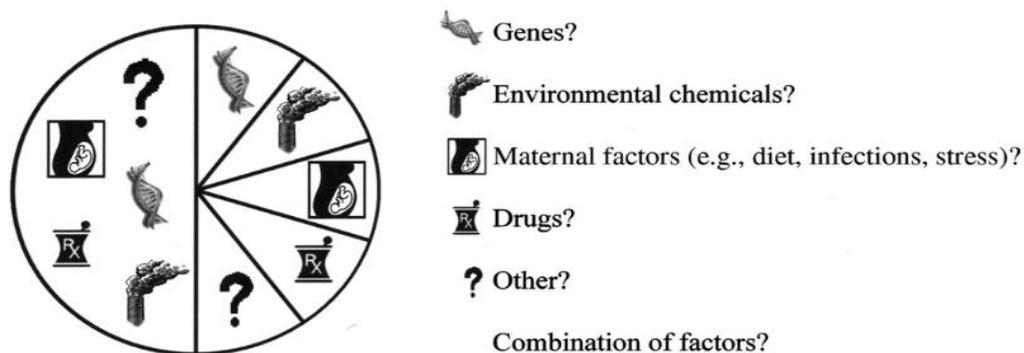
Além do aumento no interesse pelo TEA, evidenciado pelo crescente número de pesquisas na área, outro fator que apresentou mudanças ao longo do tempo foram os seus critérios diagnósticos. Atualmente, o transtorno é descrito pelo Manual

Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, ou em sua versão original *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, edição 5, como:

“O Transtorno do Espectro Autista caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, incluindo déficits na reciprocidade social, em comportamentos não verbais de comunicação usados para interação social e em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Além dos déficits na comunicação social, o diagnóstico do transtorno do espectro autista requer a presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Alguns comportamentos podem acompanhar o diagnóstico do TEA. Esses comportamentos consistem em aspectos ou características que estão diretamente ligados ao transtorno, tais como: comportamentos agressivos, comportamentos auto-prejudiciais, *pica* (do inglês, significa comer ou morder itens não comestíveis como pedras, sujeiras, metal, fezes) e ideação suicida (quando o portador do TEA possui pensamentos constantes de suicídio, podendo desencadear futuramente uma depressão ou problemas comportamentais, depois de sofrer *bullying*) (LAI, LOMBARDO, BARON-COHEN, 2013). Apesar do vasto conhecimento sobre o transtorno, suas verdadeiras causas são ainda desconhecidas porém, alguns fatores como uso de drogas, problemas na gestação, variáveis genéticas e uso de produtos químicos são algumas das possíveis causas estudadas, conforme ilustra a Figura 1 (DIETERT, DIETERT, DeWITT, 2010). Como se pode observar na representação da imagem, há grandes chances de que as causas estejam associadas não apenas a um único fator, mas sim a interações entre eles.

FIGURA 1: FATORES DE RISCO MAIS PROVÁVEIS AO TEA.



FONTE: DIETERT; DIETERT; DeWITT, 2010.

Outro fator que tem sido apontado como um dos possíveis responsáveis pela etiologia do TEA é o Eixo Intestino-Cérebro. O Eixo Intestino-Cérebro é conhecido como uma comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Entérico (SNE), capaz de conectar centros emocionais e cognitivos do cérebro a funções intestinais periféricas (ANADURE, SHANKAR, PRASAD, 2019). Há 4 principais caminhos responsáveis por essa comunicação: (1) a via neural; (2) a sinalização enteroendócrina; (3) a serotonina e o triptofano e, (4) a sinalização imune.

O primeiro caminho, a via neural, indica como o SNC exerce controle sobre o SNE. Através do nervo vago (nervo que percorre do cérebro até o abdômen), sinais advindos da Microbiota Intestinal, desempenhados por efeito de bactérias como *Lactobacillus rhamnosus*, são capazes de alterar a composição do Ácido Gama-Aminobutírico (AGAB) e podem ocasionar algumas alterações emocionais como ansiedade e comportamento depressivo.

O segundo caminho, a sinalização enteroendócrina acontece da seguinte forma: quando os subprodutos bacterianos entram em contato com o epitélio intestinal, esses secretam neuropeptídeos como: peptídeo YY, neuropeptídeo Y, peptídeo semelhante a glucagon 1 e substância P. Esses peptídeos se difundem por toda a lâmina própria (mucosa intestinal quando constituída por um epitélio de revestimento associado a um tecido conjuntivo) para produzir efeitos no SNE, também atravessando a corrente sanguínea para atuar no SNC.

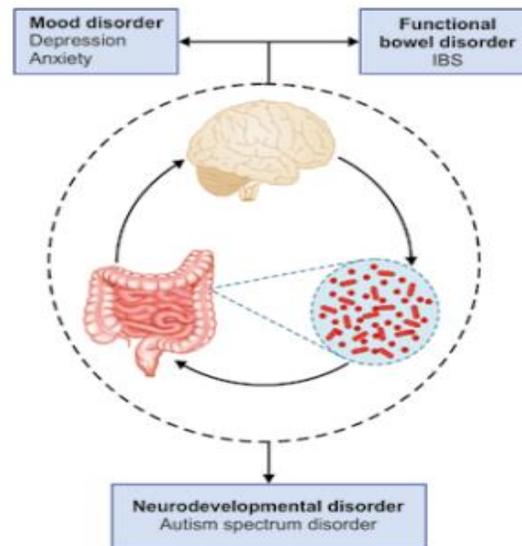
O terceiro caminho, a serotonina e o triptofano (precursor da serotonina)

também desempenham funções importantes no EIC. A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um importante neurotransmissor no cérebro e no SNE, mas cerca de 95% da produção desse neurotransmissor é feita nas células enterocromafins (tipo de célula enteroendócrina que ocorre no epitélio, responsável por revestir o lúmen do trato digestivo), e através dos neurônios do SNE. Também, a serotonina é responsável por regular a secreção nos Problemas Gastrointestinais (PG), a motilidade (capacidade ou facilidade de se mover) e a percepção da dor. No cérebro, a serotonina é responsável por regular o humor e a cognição. A 5-HT também pode desempenhar funções em PG e transtornos de humor, como a depressão, pois algumas bactérias formadoras de esporos podem promover a biossíntese (produção de compostos químicos por seres vivos) desse neurotransmissor.

Por último, a sinalização imune é conhecida pelos tecidos linfoides, que inclui os rins, o baço, o timo, a amígdala palatina (tonsilas), os nódulos viscerais, agregados de nódulos linfáticos os quais estão todos associados com membranas mucosas do trato gastrointestinal. Estes são formados basicamente por linfócitos, macrófagos e plasmócitos associados ao intestino, formando o maior sistema imunológico do corpo humano, compreendendo 70% do sistema imunológico total. Ele fornece uma defesa vital, através de uma barreira entre patógenos de origem externa e os do ambiente biológico interno. Caso esses patógenos atravessassem essa barreira, esses podem causar processo inflamatórios e conseqüentemente percorrem a corrente sanguínea, causando problemas comportamentais através da ativação das vias imunológicas do intestino, influenciando o cérebro.

Diante dessas quatro vias apontadas, entende-se que estas podem estar envolvidas em transtornos do desenvolvimento, como o TEA (FIGURA 2).

FIGURA 2: TRANSTORNOS ASSOCIADOS AO EIXO INTESTINO-CÉREBRO.



FONTE: ANADURE; SHANKAR; PRASAD, 2019.

Anadure, Shankar e Prasad (2019) apontam que de fato o EIC pode possuir um papel no TEA, pois segundo eles, mesmo que o transtorno possua várias etiologias descritas como alterações genéticas e fatores fenotípicos, uma Microbiota Intestinal desregulada também deve ser abordada. Uma MI que possua níveis altos de *Ruminococcus* e *Bacteroides* e baixos níveis de *Firmicutes*, pode ser associada ao TEA. Outras bactérias como *Clostridium tetani* e *Desulfovibrio* também foram apontadas como responsáveis por agravar o TEA diretamente.

Como é possível perceber, o EIC possui um importante papel na fisiologia dos seres humanos neurotípicos (ANADURE, SHANKAR, PRASAD, 2019). Em função disso, também deve ser abordado o papel desse eixo na etiologia de transtornos mentais, como o TEA, o que corrobora para a importância deste estudo.

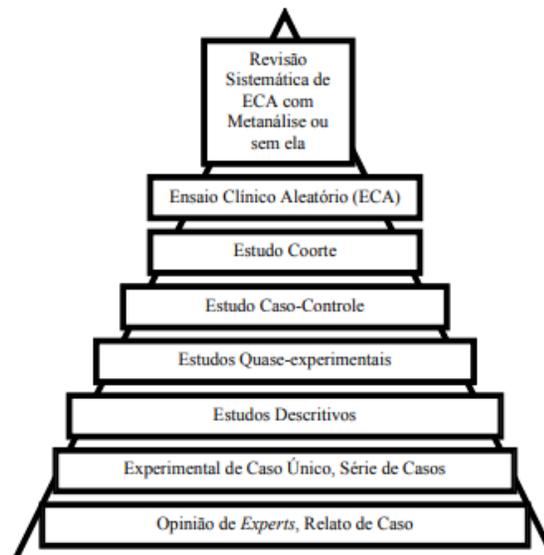
3. METODOLOGIA

Para garantir a apresentação das informações relevantes à temática deste estudo, abordadas por diferentes publicações científicas, optou-se pela realização de uma revisão sistemática, baseada no protocolo PRISMA (*Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*). Uma revisão sistemática assemelha-se a

outros tipos de revisão na medida em que também utiliza a pesquisa em bases de dados a fim de buscar resultados sobre um tema específico. Sua principal diferença de outros métodos de revisão é o rigor metodológico por meio do qual é realizada a busca criteriosa de estudos que permite encontrar resultados mais relevantes sobre o tema desejado, contribuindo para uma elevada a qualidade da pesquisa, bem como possibilitando sua replicação (SAMPAIO, MANCINI, 2007). A revisão sistemática ocupa a posição mais alta na hierarquia da evidência (FIGURA 3), pois:

“A posição ocupada pela revisão sistemática na hierarquia da evidência ilustra a sua importância para a clínica e a pesquisa. Nessa hierarquia, quando procuramos por evidência sobre a eficácia de intervenção ou tratamento, estudos de revisão sistemática com metanálise ou sem ela, que incluem ensaios clínicos aleatórios e estudos experimentais, tendem geralmente a disponibilizar evidência mais forte, ou seja, são estudos mais adequados para responder a perguntas sobre a eficácia de uma intervenção” (SAMPAIO, MANCINI, 2007, apud AKOBENG, 2005, EVANS, 2003)

FIGURA 3: Hierarquia da evidência:
investigações com localização superior na hierarquia indicam maior força da evidência.



FONTE: SAMPAIO; MANCINI, 2007.

Realizou-se, inicialmente, a busca dos estudos, seguida da triagem dos títulos e

resumos e, para a decisão final de elegibilidade, segundo os critérios de inclusão e exclusão, todos os trabalhos triados foram lidos na íntegra.

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Efetou-se uma busca sistemática no dia 2 de maio de 2019 nas seguintes bases de dados: Portal Regional da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Os descritores utilizados foram selecionados com base em consultas ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Para tanto, foram consultados os descritores correspondentes as seguintes palavras-chave: autismo, Transtorno do Espectro Autista, microbiota e microbiota intestinal. O primeiro descritor encontrado, utilizando-se a palavra-chave autismo, foi Transtorno Autístico, o qual resultou nos sinônimos Autismo e Autismo Infantil. A palavra-chave Transtorno do Espectro Autista resultou em descritor e sinônimo idênticos, a saber: Transtorno do Espectro Autista. Como resultado da palavra-chave microbiota, foram encontrados três descritores: Microbiota, Transplante de Microbiota Fecal e Microbioma gastrointestinal. Os sinônimos resultantes de cada um desses três descritores foram, respectivamente: Microbioma humano e microbioma; Transplante fecal; e Bactérias Entéricas, Flora Gastrointestinal, Flora Intestinal, Microbioma dos Intestinos, Microbioma do Estômago, Microbioma Gástrico, Microbioma Intestinal, Microbiota dos Intestinos, Microbiota do Estômago, Microbiota Gástrica, Microbiota Gastrointestinal, Microbiota Intestinal, Microflora Gastrointestinal e Microflora Intestinal. O último descritor encontrado foi Microbiota Gastrointestinal, utilizando-se a palavra-chave Microbiota Intestinal. Os sinônimos deste último descritor foram idênticos aos do descritor Microbioma gastrointestinal.

Para a realização das buscas nas bases de dados supracitadas, foram utilizados os seguintes descritores para as palavras-chave relacionadas a autismo: autismo, transtorno autístico e transtorno do espectro autista. O descritor Autismo Infantil foi excluído pois entendeu-se que os critérios diagnósticos dele, tal como descritos no DSM IV, não eram mais compatíveis com os atuais critérios diagnósticos do TEA. Entre os descritores e sinônimos associados à microbiota, foram utilizados para a busca os seguintes: microbiota, microbioma humano e microbioma. Foram

excluídos os demais descritores e sinônimos, por não se relacionarem à temática do estudo. As buscas foram realizadas com a seguinte combinação de descritores: autismo OR transtorno autístico OR transtorno do espectro autista AND microbiota OR microbioma humano OR microbioma. As estratégias de busca em cada base de dados são apresentadas no Quadro 1.

QUADRO 1: Estratégia de busca nas bases de dados Portal Regional da BVS e SciELO.

| BASE DE DADOS: PORTAL REGIONAL DA BVS | BASE DE DADOS: SciELO |
|---|---|
| Busca: tw:(autismo OR (tw:(transtorno autístico)) OR (tw:(transtorno do espectro autista)) AND (tw:(microbiota)) OR (tw:(microbioma humano)) OR (tw:(microbioma)) AND (instance:"regional") | Busca: (autismo) OR (transtorno autístico) OR (transtorno do espectro autista) AND (microbiota) OR (microbioma humano) OR (microbioma) |

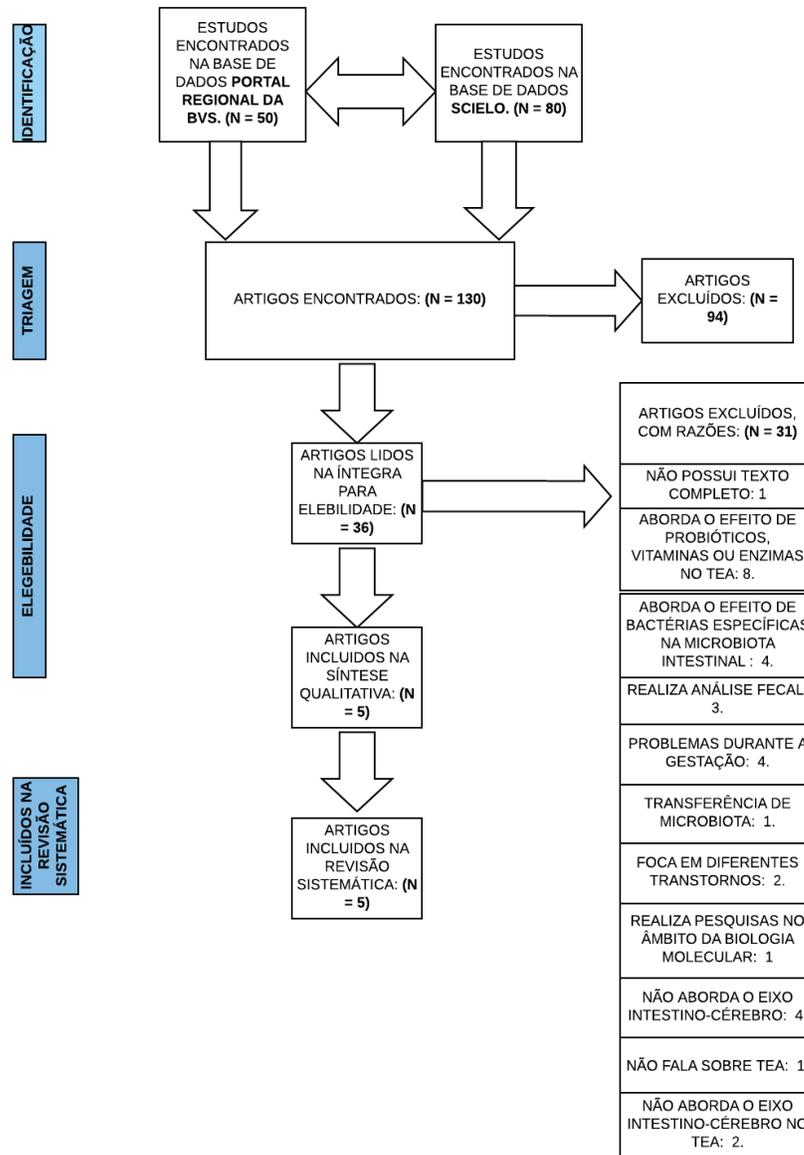
FONTE: AUTOR.

3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram incluídos estudos nos idiomas inglês e português, disponíveis nas bases de dados desde a primeira inserção de estudos nas bases até 2019. Selecionou-se estudos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (a) estudos realizados com população humana; (b) estudos contendo dados de pessoas diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista, atendendo os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM 5); e (c) estudos que tratassem das relações entre TEA e Microbiota Intestinal. Após a busca nas bases de dados, foram realizadas as triagens dos títulos e dos resumos de 130 estudos. Noventa e quatro estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 36 estudos restantes foram lidos na íntegra para a aplicação dos critérios

de elegibilidade, que foram baseados nos seguintes critérios de exclusão: (a) não possuir o texto completo; (b) abordar o efeito de probióticos, vitaminas ou enzimas no TEA; (c) abordar o efeito de bactérias específicas e seus papéis na microbiota intestinal; (d) realizar análise fecal; (e) ter como temática principal os problemas durante a gestação; (f) tratar da transferência de microbiota; (g) focar em transtornos diferentes do TEA; (h) realizar pesquisas no âmbito da biologia molecular; (i) não abordar o eixo intestino-cérebro; (j) não falar sobre TEA como tema principal e, (k) não abordar o eixo intestino-cérebro no TEA. Ao final da seleção dos estudos, cinco restaram disponíveis para a análise. O processo da seleção está apresentado na página a seguir através de um fluxograma (FIGURA 4).

FIGURA 4: FLUXOGRAMA *PRISMA*



FONTE: AUTOR.

Para a análise dos estudos incluídos nesta revisão, foram retiradas todas as informações neles contidas referentes às relações entre eixo intestino-cérebro e TEA. Cada estudo foi descrito e essas informações foram sistematizadas em um quadro.

4 ANÁLISE DE DADOS E RESULTADOS

Foram obtidos cinco estudos que satisfizeram os critérios de elegibilidade deste trabalho (BERDING; DONOVAN, 2016; FOWLIE; COHEN; MING, 2018; KRANEVELD *et al.*, 2016; LI; ZHOU, 2016; YANG; TIAN; YANG, 2017). Desses cinco estudos, todos são revisões bibliográficas. Cada artigo está descrito a seguir e as informações neles contidas sobre as relações entre eixo intestino-cérebro e TEA foram sistematizadas e sumarizadas em um quadro.

Berding e Donovan (2016) realizaram uma revisão com o objetivo de investigar as evidências a respeito dos componentes presentes no intestino e o *status* nutricional de crianças com TEA. Além desse objetivo geral, os autores também revisaram os mecanismos do Eixo Intestino-Cérebro no TEA e as interações entre nutrição, microbiota e sintomas do transtorno. O estudo aponta e relaciona o EIC com os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), especialmente o propionato, pois quando acumulado pode desempenhar papéis na fisiologia do sistema nervoso como atrasos no desenvolvimento e convulsões. Outro caminho responsável por modificar o neurodesenvolvimento são os neurotransmissores, mais especificamente a serotonina (5-hidroxitriptamina), que é produzida pelo Trato Gastrointestinal (TG), pois esse neurotransmissor consegue modificar o neurodesenvolvimento e desencadeia comportamentos repetitivos, quando esse percorre a corrente sanguínea e chega até o cérebro. Um caminho também responsável pela comunicação entre a Microbiota Intestinal e o cérebro, é o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), pois esse, através de bactérias comensais, pode regular a atividade desse eixo. O principal funcionamento do EIC no TEA ocorre quando citocinas advindas de um TG inflamado, por intermédio da Barreira Hematoencefálica (BHE) (estrutura de permeabilidade altamente seletiva que protege o SNC), atravessam essa fronteira e provocam uma resposta imune no cérebro, influenciando principalmente o comportamento. Para que essa comunicação entre intestino e cérebro aconteça, é necessário que sinais neurais vindos do TG para o cérebro percorram o nervo vago, os gânglios dorsais (nódulo na raiz dorsal do nervo espinhal que contém corpos celulares de neurônios que transportam sinais dos órgãos sensoriais para o centro de integração apropriado) ou as fibras aferentes, que transmitem informação somatossensorial para o sistema

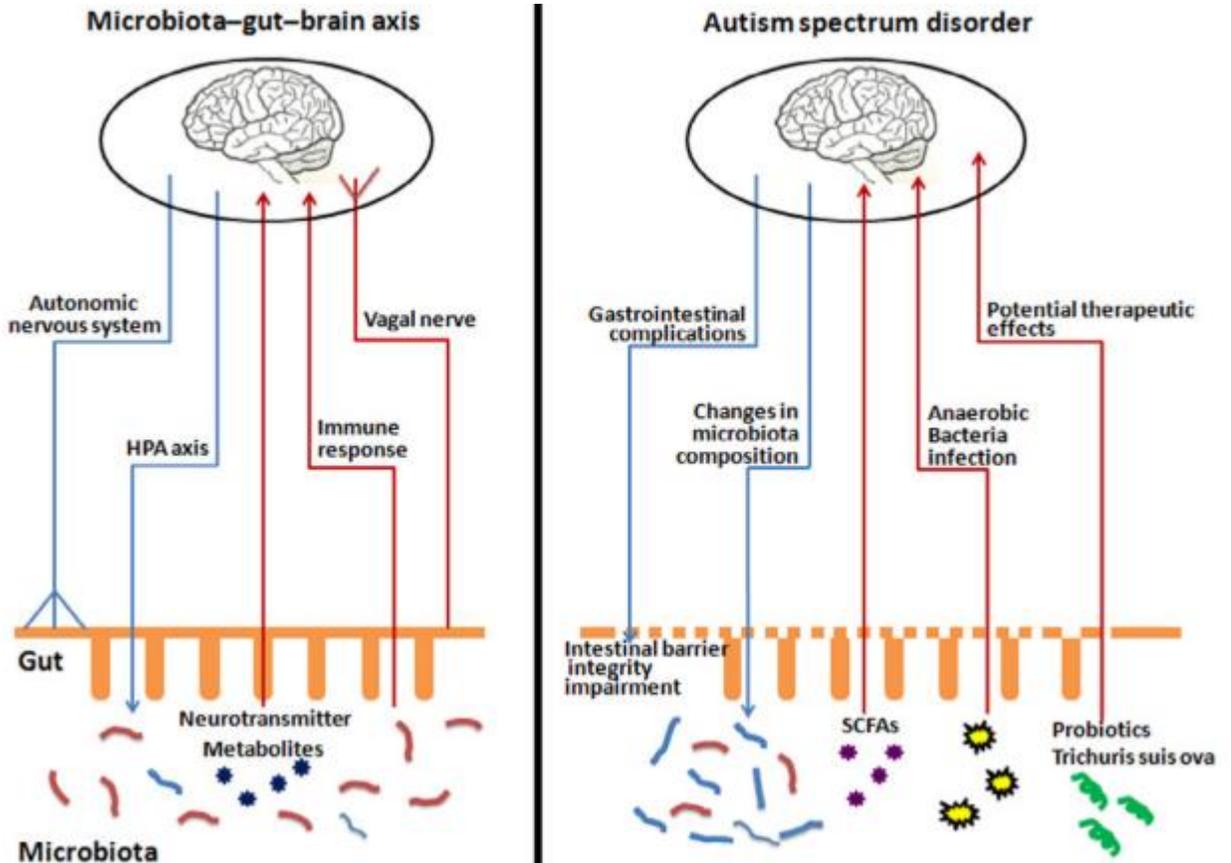
nervoso. Os resultados desse estudo se diferenciam de outros na literatura, pois esse estudo cita as citocinas como principal precursor do EIC no TEA, o que pode ter ocorrido devido a diferenças na metodologia ou na população de estudo. Os autores sugerem que estudos futuros que visem compreender melhor o papel da microbiota no TEA investiguem também o papel da nutrição na composição microbiana.

Fowlie, Cohen, Ming (2018) conduziram uma revisão objetivando discutir a interação da Microbiota Intestinal (MI) com o desenvolvimento cerebral no TEA, abordando os principais mecanismos dessa interação. O balanço de microrganismos no TG em pessoas com TEA foi encontrado diferentes de pessoas neurotípicas, pois através da análise de estudos anteriores, os autores perceberam um aumento do número de bactérias do gênero *Firmicutes* e *Bacteroidetes* na MI de pessoas com TEA em relação a pessoas neurotípicas. Os autores encontraram ainda um estudo que realizou análises fecais, e perceberam baixos níveis de AGCC em crianças com TEA comparado à população em geral. Tendo em vista que a composição de bactérias na MI de algumas pessoas com TEA tem se mostrado diferente, os autores realizaram análises de artigos que fizeram testes na composição orgânica da MI com o teste manitol e de lactulose, originando um novo termo, a permeabilidade intestinal ou “intestino solto”, que é comum ao TEA. Uma principal enzima é relacionada à permeabilidade intestinal, a zonulina, pois essa é capaz de regular essa permeabilidade. O EIC no TEA é correlacionado com o aumento de metabólitos sistêmicos, que pode ser um dos motivos para a relação entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o trato gastrointestinal (eixo intestino-cérebro). O supracitado “intestino solto” permite que esses metabólitos que geralmente não atravessam a barreira intestinal a atravessem e devido ao fato de serem neuroativos, podem modular a atividade cerebral. Esse “intestino solto” afeta a função cerebral através do sistema nervoso neuroimune, neuroendócrino e autônomo, podendo contribuir para a patogenia do TEA. Esses achados indicam que a interação entre o intestino e o cérebro devem ser mais estudadas, porém, já é evidente que a microbiota possui um importante papel em alguns transtornos neurológicos, incluindo o TEA.

Li e Zhou (2016) por meio de uma revisão, objetivaram discutir os novos estudos sobre o EIC e seu papel na patogenia do TEA. A comunicação que ocorre

entre o intestino e o cérebro é descrita como aquela que acontece através de vias neuroendócrinas e neuroimunes, envolvendo o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e o Sistema Nervoso Entérico. O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) é o responsável pela influência do cérebro na composição da MI. Quando o eixo HHA é ativado em altas quantidades, os níveis de cortisol em cultivo e citocinas pró-inflamatórias são crescentes. Metabólitos presentes na MI podem ser absorvidos e transportados pelo sangue, depois de atravessarem a Barreira Hematoencefálica (BHE) e acabam modulando a função cerebral. Uma bactéria capaz de produzir um neurotransmissor responsável pelo EIC é a *Lactobacillus rhamnosus* YS9, produtora do AGAB. Outro caminho para este eixo são os níveis alterados de citocinas circulando pelo sangue, estando diretamente relacionado com vários transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TEA. Outro fator descrito que pode ser um dos meios de comunicação do EIC, é o uso de circuitos neuronais estabelecidos, onde a MI pode mandar seus sinais para o cérebro através do nervo vago. O EIC também é abordado como um possível contribuinte para a ocorrência e desenvolvimento do TEA, pois, segundo os autores, os AGCC, por serem os principais mediadores do EIC, podem atravessar a BHE e modificar a função cerebral. No estudo de Li e Zhou (2016), todo o contexto biológico no EIC no TEA é apresentado na Figura 5. Esses resultados revelam a grande importância da MI no cérebro, porém os estudos acerca do tema ainda são limitados.

FIGURA 5: O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E SEU PAPEL NO TEA.



FONTE: LI; ZHOU, 2016.

Yang, Tian, Yang (2017) conduziram uma revisão com o objetivo de realizar descrições introdutórias sobre o aumento das interações recíprocas entre microbioma, intestino e cérebro. Os autores também discutiram os possíveis mecanismos pelos quais a MI influencia o TEA através do EIC. A MI é descrita como a coleção de microrganismos e seus materiais genéticos. O TG é responsável por conter aproximadamente 10^{14} bactérias, pertencendo a mais de 1000 espécies. Um TG adulto saudável em pessoas neurotípicas compreende, em sua maior parte, bactérias do filo *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, seguidos por *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. O EIC é descrito quando os efeitos da MI no

cérebro podem ser exercidos através de bactérias e co-metabólitos, como os AGCC, serotonina e quinurenina. Vias imunológicas (sistêmica imunológica e mucosa) também podem ter suas funções na regulação do EIC pela MI. A composição e a função da MI também pode ser regulada pelo cérebro, através da permeabilidade intestinal, permitindo que patógenos atravessem o epitélio e ativem a resposta imune na mucosa. Os autores justificam o fato da MI estar diretamente relacionada ao TEA, pois, segundo eles, as alterações na MI e seus metabólitos podem influenciar e modificar diretamente ou indiretamente os PG, podendo ser um dos responsáveis pela etiologia do TEA. Os achados de Yang, Tian, Yang (2017) indicam que a literatura acerca do tema avançou significativamente, pois houve importantes características descritas sobre como a MI influencia na regulação do cérebro e suas funções. Entretanto, estudos mais detalhados sobre a função da MI na patologia do TEA precisam ser feitos.

Kraneveld *et al.*, 2016 objetivaram abordar os achados sobre o papel da MI no TEA e sugerir os possíveis mecanismos responsáveis por esse papel. Os autores conduziram uma revisão que obteve resultados importantes para o presente estudo. Os caminhos neuronais são abordados juntamente ao SNE por ele ser conhecido como o “segundo cérebro” humano e por possuir a capacidade de regular funções gastrointestinais. A MI pode se comunicar com o SNC através do SNE ou através das fibras aferentes do nervo vago. O supracitado nervo vago é um importante caminho no EIC, pois quando os autores analisaram estudos que fizeram práticas com ratos, mostraram que efeitos antidepressivos e anti ansiolíticos, bem como alterações genéticas do receptor AGAB, eram dependentes do nervo vago. Outro caminho é a barreira intestinal, que pode ser regulada pela MI e seus metabólitos. A ruptura da barreira intestinal pode acabar permitindo a entrada de endotoxinas (toxina que faz parte da membrana externa de algumas bactérias) e outros produtos bacterianos na corrente sanguínea. A disbiose (desequilíbrio na flora intestinal) no TEA também pode ser associada a um aumento da permeabilidade intestinal presente no TG, conhecido como “intestino solto”. A BHE é responsável por proteger o cérebro da entrada de patógenos, e, quando esta não funciona normalmente pode vir a acarretar o mal desenvolvimento e funcionamento do cérebro. A serotonina é um importante

neurotransmissor descrito no estudo, pois esse é capaz de regular a secreção intestinal e a motilidade. No cérebro, a serotonina é um importante regulador do humor e do conhecimento. A serotonina é produzida no intestino e, quando transportada pela corrente sanguínea até o cérebro, pode resultar em mudanças no humor e no mal funcionamento cognitivo no TEA, pois em estudos desde os anos de 1960 analisados pelos autores, evidenciaram uma alta presença de serotonina no sangue em pessoas com TEA. Com esses achados por Kraneveld *et al.*, (2016), é possível perceber quais são os caminhos responsáveis pelo EIC no TEA, porém há uma necessidade de investigar mais profundamente o papel da MI no EIC.

Pode-se perceber que esses cinco estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram resultados diferentes, porém, todos contribuíram para o entendimento do EIC e seus possíveis papéis no TEA. O quadro exposto na página a seguir (QUADRO 2), apresenta de forma concisa as seguintes características dos cinco estudos incluídos: os autores, o ano, o tipo de estudo, os objetivos, o método utilizado e como o EIC é descrito no TEA.

QUADRO 2: CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

| AUTOR, ANO | TIPO DE ESTUDO | OBJETIVO | MÉTODO | EIXO INTESTINO-CÉREBRO NO TEA |
|----------------------------------|----------------|---|-----------------------|---|
| BERDING; DONOVAN, 2016. | REVISÃO | Investigar as evidências a respeito dos componentes presentes no intestino e o <i>status</i> nutricional de crianças com TEA. Revisar os mecanismos do Eixo Intestino-Cérebro no TEA e as interações entre nutrição, microbiota e sintomas do transtorno. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | O Eixo Intestino-Cérebro no TEA é mediado por citocinas advindas de um TG inflamado, pois essas cruzam a BHE e modulam o neurodesenvolvimento. |
| FOWLIE; COHEN; MING, 2018. | REVISÃO | Discutir a interação da MI e o desenvolvimento cerebral no TEA, abordando os principais mecanismos dessa interação. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | É correlacionado com o aumento de metabólitos sistêmicos. Esses metabólitos atravessam a barreira intestinal, e por serem neuro ativos, podem modular a atividade cerebral. |
| LI; ZHOU, 2016. | REVISÃO | Discutir os novos estudos sobre o EIC e seu papel na patogenia do TEA. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | Os AGCC, por serem os principais mediadores do EIC, podem atravessar a BHE e modificar a função cerebral diretamente. |

QUADRO 2: CARACTERIZAÇÃO DE TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (CONTINUAÇÃO).

| AUTOR, ANO | TIPO DE ESTUDO | OBJETIVO | MÉTODO | EIXO INTESTINO-CÉREBRO NO TEA |
|------------------------------------|----------------|--|-----------------------|---|
| YANG; TIAN; YANG, 2017. | REVISÃO | Realizar descrições introdutórias sobre o aumento das interações recíprocas entre o microbioma, intestino e cérebro. Os autores também discutiram os possíveis mecanismos pelos quais a MI influencia a etiologia do TEA através do EIC. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | As alterações na MI e seus metabólitos podem influenciar e modificar diretamente ou indiretamente a resposta imune, podendo ser responsável pela etiologia do TEA. |
| KRANEVELD <i>et al.</i> , 2016. | REVISÃO | Abordar os achados clínicos e pré-clínicos sobre o papel da MI no TEA e sugerir os possíveis mecanismos responsáveis por esse papel. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | A serotonina é a principal responsável por este eixo, pois é produzida no intestino, e quando transportada pela corrente sanguínea até o cérebro, pode resultar em mudanças no humor e no mal funcionamento cognitivo no TEA. |

FONTE: AUTOR.

5. DISCUSSÃO

Com o objetivo de conhecer as possíveis associações entre o EIC e a etiologia do TEA, este estudo buscou, por meio de uma revisão sistemática, conhecer

como ocorre essa associação e quais as suas relações com o transtorno. Foram analisados 5 estudos. Todos datam de 2016 a 2018, mesmo com as datas de publicação não tendo sido filtradas na busca. Isso aponta para uma tendência recente de interesse na investigação não somente do Eixo Intestino-Cérebro em si, mas também seu possível papel em transtornos no desenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autista. A recência dessas investigações sugere que o tema é ainda pouco conhecido e que pesquisas devam ser desenvolvidas para futuras elucidações acerca do tema.

Os principais caminhos responsáveis pelo EIC no TEA, apontados pelos estudos analisados foram: através de neurotransmissores como a serotonina, os AGCC, as alteração na MI e seus metabólitos sistêmicos e as citocinas. Desses, o caminho percorrido pela serotonina parece ser mais frequentemente relacionado ao TEA. A serotonina desempenha sua função por ser produzida no intestino, atravessar a BHE, ser transportada através da corrente sanguínea e mandar sinais neurais até o cérebro através do nervo vago, por exemplo. Já os AGCC, principalmente o propionato, desempenham suas mediações no EIC pois quando esses são acumulados podem possuir importantes funções nesse eixo. Assim como na serotonina, os AGCC cruzam a BHE, modificando a função cerebral no TEA. As alterações na MI e seus metabólitos podem influenciar e modificar diretamente ou indiretamente a resposta imune, podendo ser responsável pela etiologia do TEA. Por fim, as citocinas advindas de um TG inflamado, por intermédio da Barreira Hematoencefálica (BHE), atravessam essa fronteira e provocam uma resposta imune no cérebro, influenciando principalmente o comportamento. Anadure, Shankar e Prasad (2019), relacionaram o EIC ao TEA, pois segundo eles: “Níveis aumentados de *Ruminococcus* e *Bacteróides* e níveis reduzidos de *Firmicutes* têm sido associados ao TEA em diferentes estudos. Amostras fecais de crianças com TEA mostram baixos níveis de ácidos graxos de cadeia curta, ácido acético, ácido propiônico e butírico, que aponta para alterações na microbiota intestinal. Bactérias como *Clostridium tetani* e *Desulfovibrio* foram observados, pois agravam diretamente o autismo” (ANADURE, SHANKAR, PRASAD, 2019, tradução nossa). O estudo de Anadure, Shankar e Prasad (2019) corroboram com os dados apresentados pelo presente trabalho, pois

os autores também levantam os AGCC como precursores do EIC no TEA.

Ademais, os resultados do estudo de Van De Sande, Van Buul e Brouns (2014) divergem com os apresentados pelo presente trabalho, pois segundo os autores: “há evidências convincentes de que uma predisposição genética, reforçada pela exposição precoce a fatores ambientais agentes em um período vulnerável, fornece uma base instável permitindo um possível desenvolvimento do autismo. Fatores como nutrição, infecções e uso de antibióticos podem desencadear essa base e levar ao desenvolvimento do autismo” (VAN DE SANDE, VAN BULL, BROUNS, 2014, tradução nossa). Esses autores não citam quaisquer evidências levantadas pelo presente trabalho sobre as relações entre EIC e TEA. Segundo eles, o desenvolvimento do TEA está mais relacionado à fatores como nutrição, infecções e uso de antibióticos.

Por último, o estudo de Van Sadelhof *et al.*, (2019) também discute o papel do EIC no TEA. Os autores dizem que: “por exemplo, o TEA tem sido associado a uma ativação desregulada da microglia e astrogliia (as células “imunes” no cérebro), autoimunidade, aumento da ativação das células T, funcionamento imunológico desregulado e mutações nos genes que controlam o funcionamento das células imunes. As funções imunológicas desreguladas em pessoas com TEA são refletidas por níveis anormais de citocinas em seus fluidos corporais” (VAN SADELHOF *et al.*, 2019, tradução nossa). Os autores também apontam: “os problemas gastrointestinais relacionados à imunidade e as alterações na composição da microbiota intestinal são característicos das pessoas com TEA. Estudos realizados em animais mostraram que essas características podem induzir um comportamento associado ao TEA, sugerindo uma relação íntima entre a microbiota, o intestino, o sistema imunológico e o cérebro no TEA” (VAN SADELHOF *et al.*, 2019, tradução nossa). Os resultados encontrados por esses autores corroboram com o presente trabalho, pois o nível de citocinas também foi encontrado como um fator correlacionado ao TEA.

Apesar desses resultados possuírem uma grande importância para o presente trabalho, deve-se entender que foram encontrados durante a revisão sistemática estudos de 2016 a 2018. Isso demonstra que este tema ainda é extremamente recente e ainda deve ser melhor trabalhado. Porém, já é possível perceber um aumento no

interesse acerca do tema, o que pode significar futuros avanços neste âmbito científico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando da realização deste estudo, não haviam muitos estudos que reunissem os principais resultados acerca do tema, e esse é um fator potencializante para este trabalho, pois esse reúne informações de forma sistemática, ampla e coesa. Em função desse tema ser muito recente, existem diferentes hipóteses para as interações entre EIC e TEA. Em decorrência disso, é necessário que haja cuidado em futuras pesquisas sobre o tema, pois essa relação do EIC no TEA, mesmo que possua resultados interessantes, ainda não é clara. Sugere-se que futuros estudos foquem também nos efeitos de probióticos e de aspectos nutricionais e se podem possuir papéis na etiologia do TEA.

7. REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. E-book. Disponível em: http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo_supervisionado/dsm.pdf.

Acesso em: 18 fev. 2019.

ANADURE, R. K.; SHANKAR, S.; PRASAD, A. S. The gut-brain axis. In: KAMATH, Sandhya S. (Ed.). **API textbook of medicine**. 11th ed. Madras: API, 2019. p. 1-5.

BAXTER, A. J. *et al.* The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychological Medicine**, Cambridge, v. 45, n. 3, p. 601-613, Feb. 2015.

BERDING, Kirsten; DONOVAN, Sharon M. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. **Nutrition Reviews**, Washington, v. 74, n. 12, p. 723-736, Dec. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864534>. Acesso em: 13 set. 2019.

DIETERT, Rodney R.; DIETERT, Janice M.; DEWITT, Jamie C. Environmental risk factors for autismo. **Emerging Health Threats Journal**, [S. l.], n. 4, p. 1-10, 2011.

ERSÖZ ALAN, Burcu; GÜLEMAN, Fulya. The role of gut microbiota in autism spectrum disorder. **Turkish Journal of Psychiatry**, Ankara, v. 30, n. 3, p. 1-10, set. 2019.

FOWLIE, Greta; COHEN, Nicholas; MING, Xue. The perturbation of microbiome and gut-brain axis in autism spectrum disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, Switzerland, v. 19, n. 8, Aug. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2251>. Acesso em: 13 set. 2019.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **The Nervous Child**, New York, v. 2, p. 217-250, 1943.

KRANEVELD, Aletta D. *et al.* Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: central role for the microbiome. **International Review of Neurobiology**, New York, n. 131, p. 263-287, Sep. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007477421630143X?via%3Di> hub. Acesso em: 12 set. 2019.

LAI, Meng-Chuan; LOMBARDO, Michael V.; BARON-COHEN, Simon. Autism. **The Lancet**, London, Sep. 26 2013.

LI, Quian; ZHOU, Jun-Mei. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. **Neuroscience**, Oxford, v. 324, p.

131-139, Oxford, Mar. 2016. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964681>. Acesso em: 10 out. 2019.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf>. Acesso em: 7 set. 2019.

SIMONOFF, Emily *et al.* Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity and associated factors in a population-derived sample. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Hagerstown, v. 47, n. 8, p. 921-929, Aug. 2008.

VAN DE SANDE, Marijke M. H.; VAN BUUL, Vincent J.; BROUNS, Fred J. P. H. Autism and nutrition: the role of the gut–brain axis. **Nutrition Research Reviews**, Cambridge, v. 27, p. 199-214, dez. 2014.

VAN SADELHOFF, Joris *et al.* The gut-immune-brain axis in autism spectrum disorders: a focus on amino acids. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, p. 1-35, 16 abr. 2019.

YANG, Yongshou; TIAN, Jinhui; YANG, Bo. Targeting gut microbiome: a novel and potential therapy for autism. **Life Sciences**, Elmsford, v. 194, p. 111-119, Feb. 2018. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320517306653?via%3Di>. Acesso em: 11 set. 2019.