

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**ALICIA MYLENA SOUZA DA SILVA
RAYANE ALVES BARBOSA
VITÓRIA RAQUEL TAMPELLI OTSUKA**

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E A DISBIOSE
NOS DISTÚRBIOS DO ESPECTRO DO AUTISMO**

**Aracaju
2021**

ALICIA MYLENA SOUZA DA SILVA

RAYANE ALVES BARBOSA

VITÓRIA RAQUEL TAMPELLI OTSUKA

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E A DISBIOSE NOS
DISTÚRBIOS DO ESPECTRO DO AUTISMO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Tiradentes - Unit, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição sob orientação da Prof^a Dra. Tatiana Maria Palmeira dos Santos.

Aracaju

2021

ALICIA MYLENA SOUZA DA SILVA

RAYANE ALVES BARBOSA

VITÓRIA RAQUEL TAMPELLI OTSUKA

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E A DISBIOSE NOS
DISTÚRBIOS DO ESPECTRO DO AUTISMO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Tiradentes - Unit, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição sob orientação da Prof^a Dra. Tatiana Maria Palmeira dos Santos.

Aprovadas em / /

Banca examinadora:

Prof^a Dra. Tatiana Maria Palmeira dos Santos (Orientadora)

Prof.

Prof.

Aracaju

2021

A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E A DISBIOSE NOS DISTÚRBIOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

THE RELATIONSHIP OF INTESTINAL MICROBIOTA AND DYSBIOSIS IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Alicia Mylena Souza da Silva¹

Rayane Alves Barbosa¹

Vitória Raquel Tampelli Otsuka¹

Tatiana Maria Palmeira dos Santos²

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) trata-se de uma condição de saúde caracterizada por um déficit na interação social, na comunicação, comportamento e sensibilidade sensorial. Além dessa condição, os distúrbios gastrointestinais são aproximadamente quatro vezes mais prevalentes em crianças com TEA do que na população neurotípica. O objetivo central do trabalho é analisar a relação do eixo microbiota-intestino-cérebro e seu papel na etiopatogenia no transtorno do espectro autista. Propõe-se, assim uma revisão integrativa realizada através da plataforma de busca PUBMED, LILACS E SCIELO. Foram encontrados 335 artigos, com critério de inclusão sendo indivíduos portadores de TEA e a relação da microbiota intestinal, dos quais 29 foram selecionados para compor esta revisão. Embora não possua evidências suficientes que apoiem a utilização de dietas restritas no tratamento do Autismo, é essencial o conhecimento aprofundado da funcionalidade da nutrição no tratamento da disbiose no TEA, a fim de promover um tratamento mais fidedigno e humanizado, priorizando o bem estar do paciente e gerando assim uma melhora em sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Disbiose; Distúrbios Neurológicos; Microbiota intestinal; Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a health condition characterized by deficits in social interaction, communication, behavior, and sensory sensitivity. In addition to this condition, gastrointestinal disorders are approximately four times more prevalent in children with ASD than in the neurotypical population, since the nutritional status of the autistic depends not only on food intake, but also on physiological and metabolic processes such as digestion and absorption. The central objective of the paper is to analyze the correlation of the microbiota-intestine-brain axis and its potential therapeutic role in autistic spectrum disorder. An integrative review was carried out using the search platform PUBMED, LILACS and SCIELO. A total of 335 articles were found, with the inclusion criteria being individuals with ASD and the relationship between the intestinal microbiota, of which 29 were selected for this review. Although there is not enough evidence to support the use of restricted diets in the treatment of autism, it is essential to have in-depth knowledge of the functionality of nutrition in the treatment of dysbiosis in ASD, in order to promote a more reliable and humanized treatment, prioritizing the wellbeing of the patient and thus generating an improvement in their quality of life.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder; Dysbiosis; Gut microbiota; Neurological Disorders.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVOS.....	8
	2.1 OBJETIVO GERAL.....	8
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
4	RESULTADOS.....	11
5	DISCUSSÃO.....	18
6	CONCLUSÃO.....	22
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma representando o número de artigos selecionados e excluídos nas diferentes bases de dados. Aracaju, 2021.....	10
Figura 2. Transtorno do Espectro Autista como Um Transtorno do Eixo Cérebro-Intestino-Microbioma.....	18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição dos artigos selecionados. Aracaju-2021.....	11
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC (Center of Diseases Control and Prevention)

DECs (Descritores em Ciências da saúde)

GI (Gastrointestinal)

IMC (Índice de Massa Corpórea)

MESH (Medical Subject Headings)

TEA (Transtorno do Espectro Autista)

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) trata-se de uma condição de saúde caracterizada por um déficit na interação social (dificuldade em manter o contato visual, reconhecer expressões faciais, expressar emoções e fazer amigos), na comunicação (uso repetitivo de linguagem e bloqueios para começar ou manter um diálogo), comportamento (manias, apego excessivo, interesse intenso em coisas específicas e dificuldade de imaginação) e sensibilidade sensorial (aversão ao toque ou necessidade extrema de contato) (GHALICHI *et al*, 2016).

Suas causas são majoritariamente genéticas, um estudo recente mostrou que 97% das causas do autismo são genéticas contra 3% de causas ambientais, ainda controversos, que seriam por fatores como a idade paterna avançada ou utilização de ácido valpróico na gravidez. Alguns sinais já podem aparecer a partir de um ano e meio de idade, e até mesmo antes em casos que tenham um maior nível de suporte. Apresentam sintomas como: irritabilidade, agitação, auto agressividade, hiperatividade, impulsividade, desatenção e insônia (BAI *et al*, 2019).

Até a década de 80 casos de TEA eram raramente diagnosticados, cinco para cada 10.000 casos. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017) estima que há 70 milhões de pessoas com autismo em todo o mundo, sendo 2 milhões somente no Brasil. Estima-se ainda que uma em cada 88 crianças apresenta traços de autismo.

Os sintomas do autismo podem levar a uma necessidade maior de vitaminas e minerais, porém, situações de recusa e seletividade alimentar são frequentes em autistas o que pode levar a um inadequado aporte de nutrientes (OLIVEIRA, 2012).

Os distúrbios gastrointestinais (GI) são aproximadamente quatro vezes mais prevalentes em crianças com TEA do que na população neurotípica. Embora todos os mesmos distúrbios gastrointestinais que se apresentam em indivíduos neurotípicos também possam ser encontrados em pessoas com TEA, constipação e diarreia tendem a ser os mais comuns. A alta prevalência de disfunção GI no TEA e suas correlações significativas com comportamentos desafiadores e comorbidades psiquiátricas sugerem que há uma relação entre disfunção intestinal e cerebral em um subgrupo significativo desses indivíduos (SAURMAN, MARGOLIS E LUNA (2020).

O papel da microbiota na saúde e na doença é tão crucial quanto complexo. Alterações na microbiota intestinal comensal normal resultam em um aumento de micróbios patogênicos que desregula a homeostase microbiana e do hospedeiro, esse desequilíbrio é conhecido como disbiose. A alteração da comunidade microbiana intestinal contribui para a fisiopatologia de muitas condições gastrointestinais, como doenças inflamatórias intestinais, doenças funcionais do intestino, alergias alimentares, obesidade e doenças hepáticas (FATTORUSSO et al., 2019).

Portanto, em virtude do crescimento de estudos na área do autismo relacionado à nutrição fez-se necessário buscar entender os pontos que abordam a relação eixo-intestino-cérebro e disbiose. Dessa forma, tornou-se relevante o desenvolvimento dessa pesquisa científica.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a relação do eixo microbiota-intestino-cérebro e seu papel terapêutico potencial no transtorno do espectro autista.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos da utilização de probióticos e outras abordagens não farmacológicas no tratamento de crianças com TEA.
- Verificar os sintomas gastrointestinais e como eles podem afetar o comportamento de crianças autistas.
- Analisar a Correlação eixo microbiota-intestino-cérebro no TEA em relação ao desequilíbrio da microbiota intestinal.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo se trata de uma revisão integrativa, onde inicialmente a pergunta para desenvolvimento desse estudo foi, “qual a relação da microbiota intestinal e a disbiose nos distúrbios do espectro Autista?”. A pesquisa foi realizada através da plataforma de busca PUBMED, LILACS E SCIELO. Foram utilizados artigos publicados entre 2016 a 2021 e foram selecionados artigos escritos com idiomas em inglês e português.

Os critérios de inclusão para a realização da pesquisa foram: estudos em seres humanos, sendo a população criança na faixa etária entre 2 a 12 anos diagnosticadas com autismo; Estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, estudos de caso controle ou revisão sistêmica; Estudos que investigaram os perfis da microbiota intestinal em crianças com TEA; Estudos que incluam informações sobre o estado nutricional e intervenções dietoterápicas em crianças com TEA; Estudos de textos completos em português ou inglês. Os critérios de exclusão foram: estudos aplicados em animais e estudos experimentais.

As palavras chave utilizadas foram descritas em português e inglês: transtorno do espectro do autismo e microbiota intestinal (autism spectrum disorder and gut microbiota), Autismo e Disbiose (Autism and Dysbiosis), microbiota e autismo (microbiota and autismo), transtorno do espectro do autismo e Intestino - eixo do cérebro (autism spectrum disorder and Gut brain axis). Todas as palavras chaves foram consideradas como descritores cadastrado nos Descritores em Ciências da saúde (DECs) e Medical Subject Headings (MESH).

A seleção inicial foi realizada a partir do título e o resumo de todos os artigos encontrados. Os estudos duplicados foram removidos comparando os autores, o título, o ano e o jornal de publicação. Em caso de dúvida, toda a publicação foi baixada e avaliada. Após a triagem inicial, todos os estudos potencialmente relevantes foram lidos em texto completo e avaliados para elegibilidade, essa avaliação está descrita conforme a figura 1.

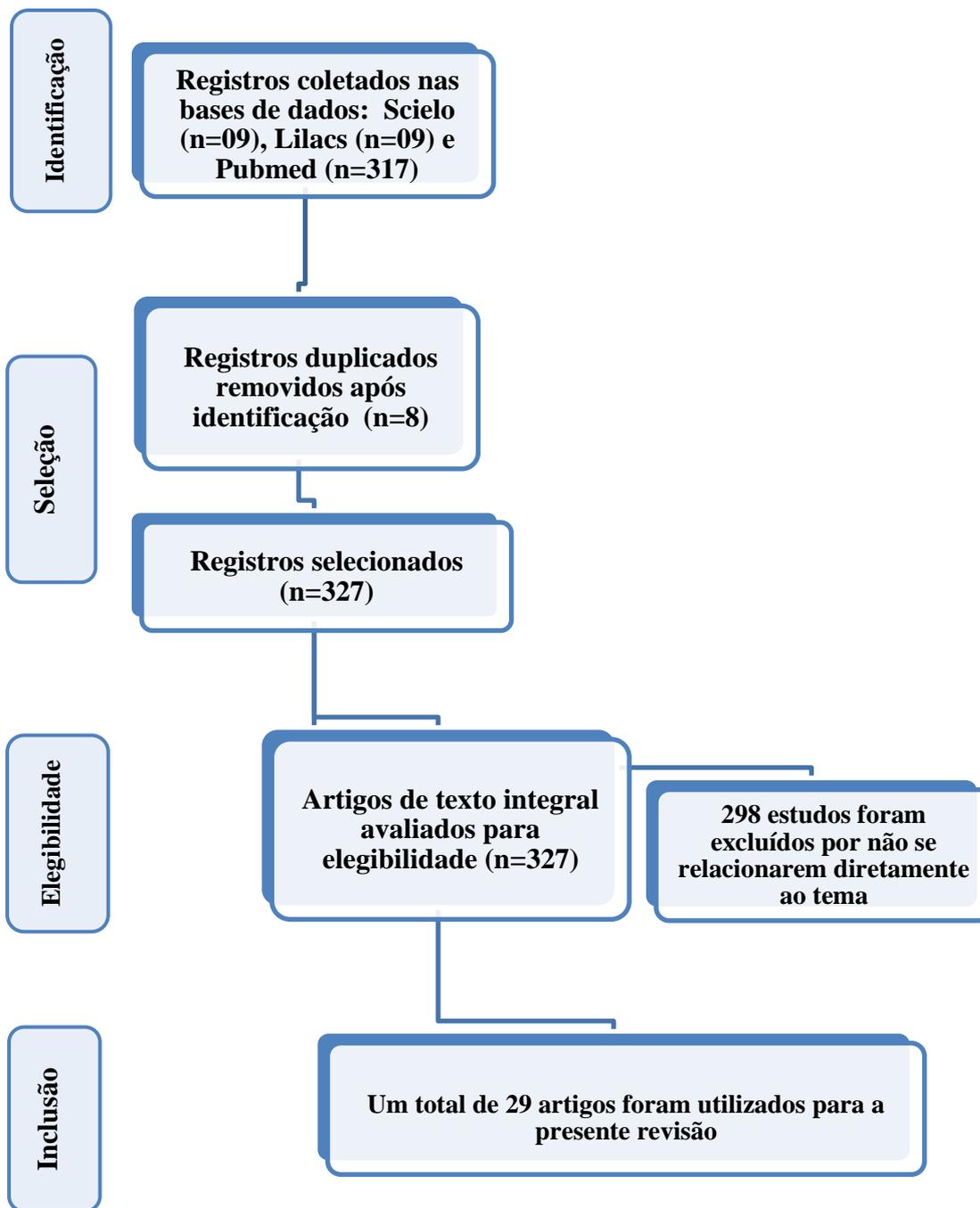


Figura 1. Fluxograma representando o número de artigos selecionados e excluídos nas diferentes bases de dados. Aracaju, 2021.

4. RESULTADOS

Os números totais de artigos encontrados foram de 335, das quais 29 foram selecionados para integrar a presente revisão. Após a análise de forma independente de cada pesquisador, obteve-se a concordância sobre os artigos selecionados aqui presentes conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Descrição dos artigos selecionados. Aracaju-2021.

Título do Artigo	Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
The possible role of the microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum disorder	SRIKANTH, MOJAHERI. (2019)	Estudar a possível conexão entre a microbiota/microbioma e o autismo.	Revisão Sistemática com artigos que estudassem sobre humanos autistas.	A correlação entre as mudanças em populações bacterianas e as mudanças comportamentais no TEA justificam investigações ao eixo microbiota-intestino-cérebro.
The Gut microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum disorders	HUGHES, ROSE, ASHWOOD (2018)	Fornecer uma visão dos estudos que analisam a microbiota e seus metabólitos no transtorno do espectro do autista.	Revisão de literatura com estudos mistos em relação à idade e sexo.	É provável que haja um papel para a microbiota no TEA, mas é necessário mais estudos.

The pertubance of microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders	FOWLIE, COHEN, MING (2018)	Discutir a interação da microbiota intestinal e o desenvolvimento do cérebro em TEA.	Revisão de literatura com crianças autistas, não informa a idade nem o sexo.	Está se tornando evidente que o intestino, especificamente o distúrbio dele, desempenha um papel importante em certos distúrbios neurológicos, incluindo TEA.
Composition of Gut Microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis	IGLESIAS-VÁZQUEZ et al. (2020)	Descrever e comparar a composição da microbiota intestinal em crianças com TEA	Revisão sistemática (meta análise) utilizando 493 crianças com TEA e 404 controles nas idades de 2 a 18 anos.	Existe uma disbiose em crianças com TEA que pode influenciar o desenvolvimento e a gravidade da sintomatologia com TEA.
A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder	LEFTER et al., (2019)	Fornecer uma visão geral sobre a prevalência de distúrbios gastrointestinais no TEA.	Revisão Descritiva com 327 artigos em humanos autistas, não especificou a idade nem o sexo.	As evidências apresentadas até agora por vários estudos parecem indicar que as disfunções gastrointestinais são de particular relevância no TEA.
Altered composition and function of intestinal microbiota in autismo spectrum disorders: a systematic review	LIU et al., (2019)	Investigar a evidencia potencial para a disbiose característica da microbiota intestinal em pacientes com TEA	Revisão sistemática com 16 estudos com um tamanho de amostra total de 381 pacientes com TEA e 283 controle.	Demonstrou que há alterações consistentes da microbiota intestinal em pacientes com TEA e reforçou que a microbiota intestinal pode estar relacionada com anormalidades comportamentais em TEA.
Differential immune responses and microbiota profiles in childre with autismo spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms	ROSE <i>et al.</i> , (2018)	Determinar se existem assinaturas biológicas em termos de disfunção e composição da microbiota em crianças com TEA com sintomas gastrointestinais.	Estudo presencial com 103 crianças, idade entre 3 a 12 anos, sexo masculino e feminino.	Os achados sugerem que crianças com TEA que apresentam sintomas gastrointestinais têm um desequilíbrio em sua resposta imune.

Autism, Gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions.	RISTORI et al., (2019)	Destacar os dados emergentes sobre a relação entre o microbioma intestinal, dieta, sintomas gastrointestinais e autismo.	Revisão de literatura com crianças com TEA, estudos observacionais, prospectivos, retrospectivos, caso-controle. Não foi abordada a faixa etária.	Foi observado que crianças com TEA são caracterizadas por uma forte seletividade alimentar que, influencia profundamente a composição da microbiota intestinal.
Autism Spectrum disorders: a systematic review about nutritional aspects and gut-brain-axis	CUPPERTINO <i>et al.</i> , (2018)	Revisar os estudos sobre distúrbios alimentares e do trato gastrointestinal apresentado pelo indivíduo portador de TEA	Revisão Sistemática com 23 artigos.	O eixo intestino cérebro esta envolvido tanto na etiologia como nas manifestações clínicas do TEA.
The Role of microbiome, dietary supplements and probiotics in Autism spectrum disorder	SIVAMARUTHI, SUGANTHY, KESIKA, CHAIYASUT. (2020)	Discutir o papel da microbiota e da dieta no desenvolvimento do Autismo.	Revisão bibliográfica contendo estudos com crianças com TEA entre 2 a 18 anos.	A alteração na composição microbiana do intestino em crianças que sofrem de autismo foi confirmada.
A Systematic review of the Role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders	NG <i>et al.</i> , (2019)	Examinar o papel clínico dos prebióticos e probióticos no tratamento dos sintomas gastrointestinais e principais do TEA	Revisão Sistemática com 8 ensaios clínicos com crianças com TEA, não especificou a idade.	Os prebióticos e probióticos demonstraram uma eficácia geral limitada no manejo de sintomas gastrointestinais ou comportamentais em crianças com TEA.
Altered Gut microbiota in chinese children with Autism Spectrum Disorders	MA <i>et al.</i> , (2019)	Avaliar se a disbiose da microbiota intestinal estava ou não associada a crianças com TEA na China.	Estudo populacional com 39 crianças entre 6 e 9 anos ambos os sexos.	O grupo TEA mostrou menos diversidade e riqueza da microbiota intestinal do que o grupo neurotípico.
A prebiotic intervention study in children with autism Spectrum Disorders	GRIMALDI <i>et al.</i> , (2018)	Avaliar o impacto das dietas de exclusão e de uma intervenção prebiótica de 6 semanas com Bimuno® galacto-oligosacarídeo (B-GOS®)	Estudo populacional com 30 crianças autistas sem faixa etária.	Crianças em dietas de exclusão relataram escores significativamente mais baixos de dor abdominal e evacuação.

Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders – a pilot study	LIU et al., (2017)	Investigar o papel da vitamina A nas mudanças da microbiota intestinal e mudanças nas funções do autismo em crianças com TEA.	Estudo populacional com 64 crianças entre 1 a 8 anos.	A vitamina A desempenhou um papel nas mudanças nos biomarcadores do autismo. Ainda não está claro se a concentração de VA está associada a sintomas de autismo.
A revolutionizing approach to autism spectrum disorder using the microbiome	DINYADARSHINI, VENGADESH, THURAIRAJASINGA M, <i>et al.</i> , (2020)	Investigar o conhecimento do microbioma e sua significância em relação ao TEA, incluindo a etiologia hipotética do TEA e suas comorbidades comumente associadas.	Revisão Sistemática	A dieta e os probióticos são intervenções aparentemente promissoras no contexto do TEA, mas é necessário mais estudos.
The Influence of Specificity of Food Intake in Children with Autism in the Intestinal Microbiota	TOMOVA <i>et al.</i> (2020)	Investigar os hábitos alimentares de crianças com TEA e sua associação com a microbiota intestinal. Crianças com TEA	Revisão de literatura com crianças com TEA sem faixa etária.	Embora a intervenção alimentar em crianças com TEA seja difícil, tais alterações podem ajudar a alterar a microbiota intestinal de forma a melhorar o GI e o estado imunológico.
Autism spectrum disorder is associated with intestinal microbiota disorder in children	SUN et al. (2019)	Avaliar a ocorrência e características clínicas do transtorno do espectro autista (TEA) associados ao estado estável da microbiota intestinal.	Revisão Sistemática e Meta-Análise com 9 crianças com TEA entre 3 a 12 anos.	A abundância da microbiota intestinal no grupo TEA é diferente daquela nas crianças controle saudáveis. Esses resultados sugerem que um distúrbio na microbiota intestinal pode estar associado, pelo menos em parte, ao TEA em crianças.

The Role of Intestinal Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD	MARTÍNEZ-GONZÁLEZ e ANDREO-MARTINEZ (2019)	Revisar estudos atuais comparando o GM de crianças com sintomas de TEA e GI com os de controles saudáveis nos últimos seis anos	Revisão sistemática contendo 16 artigos que abordem crianças com TEA sem faixa etária.	Embora a literatura científica recente forneça evidências da relação entre os sintomas GI e TEA, ainda é muito cedo para tirar uma conclusão sobre os micróbios intestinais envolvidos nos sintomas GI de crianças com TEA.
Analysis of intestinal microbiota profiles and microbe associations in children with autism spectrum disorders in China	ZHANG et al, (2018)	Elucidar as alterações na microbiota fecal em crianças com TEA e encontrar os efeitos das alterações da microbiota no metabolismo.	Estudo populacional com 35 crianças com TEA entre 3 a 8 anos.	O desequilíbrio da flora intestinal de crianças com TEA foi representado principalmente por uma abundância bacteriana diferente no nível do filo do que das crianças controle.
Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder	BERDING e DONOVAN (2018)	Investigar se a ingestão alimentar pode ser um moderador modificável dos sintomas do TEA.	Estudo com crianças com TEA entre 2 a 7 anos.	Apesar das limitações, usando várias abordagens, novas evidências para uma relação entre dieta e microbiota em TEA são relatadas. Esta abordagem pode fornecer informações valiosas para estudos futuros que visam decifrar a relação entre a microbiota e os sintomas de TEA.
Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological	SANTOCCHI <i>et al.</i> , (2016)	Determinar os efeitos da suplementação com uma mistura probiótica (Vivomixx®) em crianças com TEA.	Ensaio clínico randomizado e controlado com 100 pré-escolares com TEA.	O tratamento desses sintomas pela administração de probióticos poderia reduzir os custos gerais para esse transtorno e também melhorar a adesão desses indivíduos e de suas famílias aos tratamentos educacionais e de reabilitação.

parameters				
The role of microbiota in autism spectrum disorders	CAMPION <i>et al.</i> (2018)	Analisar o conhecimento atual sobre a microbiota intestinal e a relevância e o papel da disbiose no TEA.	Revisão de literatura.	Na maioria dos estudos comparando crianças com TEA e crianças saudáveis, foram encontradas diferenças significativas na composição da microbiota.
The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD)	HU <i>et al.</i> , (2020)	Elucidar as comunicações entre o estresse oxidativo, como fator de risco, e o TEA.	Revisão de literatura com estudos com crianças na faixa etária de 0 a 12 anos.	Vários estudos enfatizam o importante papel do estresse oxidativo, que está ligado à disfunção mitocondrial, distúrbio da microbiota do GIT e, portanto, à produção de vários metabólitos.
Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems?	BASPINAR e YARDIMCI, (2020)	Investigar os problemas gastrointestinais e comportamentais frequentemente observados em TEA, os possíveis mecanismos de ação das dietas com FBCF e a eficácia dessas dietas de eliminação.	Revisão de literatura sobre 18 estudos com crianças com TEA sem faixa etária.	Os estudos nesta área são bastante insuficientes em termos de quantidade e qualidade. Como os métodos desses estudos são diferentes uns dos outros, também dificultam sua interpretação.

Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review	HO <i>et al.</i> , (2020)	Avaliar a literatura sobre alterações microbianas intestinais em condições neurocomportamentais pediátricas.	Revisão com 26 estudos sobre a disbiose em crianças autista, sem faixa etária.	Houve uma falta de consistência nas alterações relatadas do microbioma intestinal entre os estudos de TEA.
The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders	ABDELLATIF <i>et al.</i> (2020)	Descrever e direcionar o microbioma intestinal usando probióticos como uma nova abordagem para lidar com as comorbidades ligadas ao TEA	Revisão com estudos mistos com crianças com TEA.	Embora os probióticos sejam promissores na correção da disbiose intestinal estudos clínicos padronizados podem levar a resultados e desfechos mais robustos.
Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder	INOUE <i>et al.</i> , (2019)	Avaliar o efeito da suplementação de prebióticos com PHGG sem intervenção alimentar em crianças com TEA constipadas.	Estudo populacional com 13 crianças na faixa de 4 a 9 anos	A suplementação com goma guar parcialmente hidrolisada para dietas de crianças com transtornos do espectro do autismo constipado ajudou a melhorar os sintomas de constipação e disbiose intestinal.
Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial	SANCTUARY <i>et al.</i> (2018)	Caracterizar o “intestino frágil” em crianças e entender o papel que o comprometimento de funções GI específicas desempenha nos sintomas GI associados ao TEA.	Revisão de literatura com artigos com crianças com TEA sem faixa etária.	A compreensão da etiologia intestinal da doença tem sido dificultada por limitações tecnológicas e clínicas que inibem os avanços no campo da

Putrefaction in the Gut-Brain Axis				digestão de proteínas na dieta.
Dysbiotic Gut Microbiota and Dysregulation of Cytokine Profile in Children and Teens With Autism Spectrum Disorder	CAO <i>et al.</i> , (2021)	Observar a composição da microbiota intestinal disbiótica e perfis aberrantes de citocinas imunes em indivíduos com TEA.	Estudo com 45 indivíduos TEA, de 2 a 19 anos.	As abordagens terapêuticas que tentam restaurar uma composição saudável do microbioma intestinal, como por meio da administração de probióticos, possam ajudar a melhorar os sintomas clínicos de TEA.

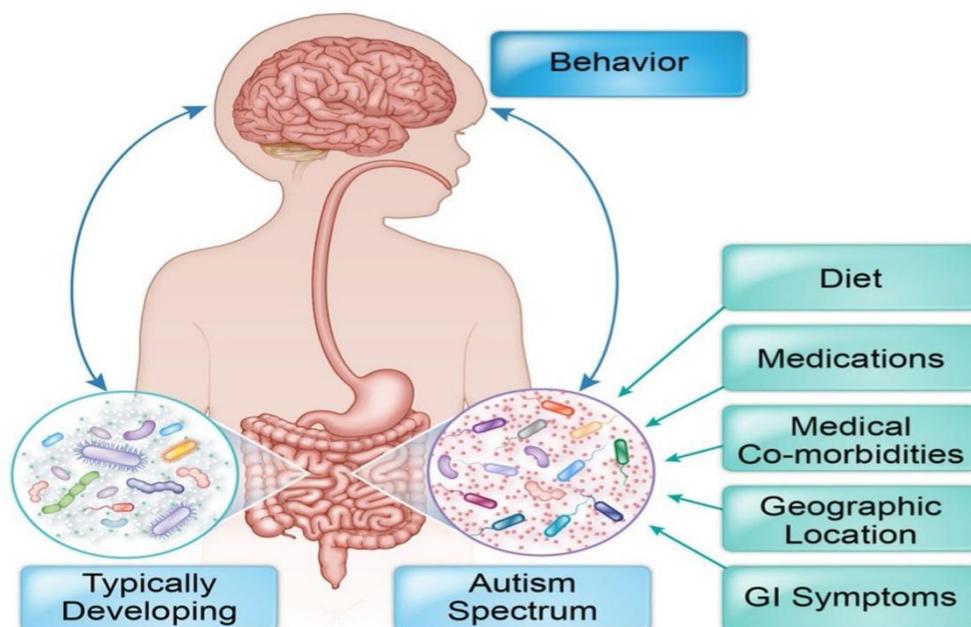
5. DISCUSSÃO

Os estudos abordados nessa revisão revelaram que a microbiota intestinal tem um papel importante na função e regulação do sistema nervoso central, sistema neuroimune e sistema neuroendócrino em crianças diagnosticadas com TEA. É amplamente aceito que o TEA envolve uma desordem no desenvolvimento do cérebro. No entanto, as causas reais do distúrbio do desenvolvimento neurológico associados ao TEA não são claras (CUPPERTINO et al., 2018).

Através da análise da literatura, descobriu-se que crianças autistas, bem como seus irmãos não autistas, apresentam uma alteração na permeabilidade intestinal em comparação com as crianças controles (SRIKANTHA e MOHAJERI, 2019). O aumento da permeabilidade intestinal ou "intestino permeável" está implicado no TEA. De acordo com FOWLIE, COHEN, MING, (2018) a permeabilidade intestinal, medida pelo teste de lactulose/manitol, foi encontrada aumentada em pacientes com TEA. A zonulina, uma enzima associada à regulação da permeabilidade intestinal, foi significativamente aumentada em indivíduos com TEA e sintomas gastrointestinais em comparação com controles saudáveis.

Essas descobertas são à base do conceito do "eixo do microbioma intestinal-cérebro", que sugerem que existe uma interação bidirecional entre as bactérias e o cérebro conforme ilustra na figura 2. Embora se saiba que essa comunicação ocorre por meio de hormônios e neurotransmissores liberados pelo sistema endócrino intestinal dependendo da microbiota e metabólitos existentes, os mecanismos específicos subjacentes a essa interação fisiológica não estão totalmente esclarecidos (IGLESIAS-VASQUEZ *et al.*, 2020). Já de acordo com Santocchi *et al.* (2016) essas alterações na microbiota intestinal estariam relacionadas à integridade reduzida da barreira intestinal, levando ao aumento da absorção de toxinas do lúmen intestinal e vazamento de lipopolissacarídeos (LPS) e ácidos graxos.

Figura 2. Transtorno do Espectro Autista como Um Transtorno do Eixo Cérebro-Intestino-Microbioma.



Fonte: Saurman, Margolis e Luna (2020)

Os estudos de Liu *et al.*, (2017) e Iglesias- Vázquez *et al.* (2020) demonstraram que no TEA ocorre um perfil bacteriano disbiótico, quando comparadas com crianças neurotípicas, as crianças com TEA mostraram uma maior abundância de Bacteroidetes (bacteroides e parabacteroides) e alguns gêneros firmicutes (especificamente *Clostridium*, *Faecalibacterium* e *Phascolarctobacterium*). De acordo com esses achados, a inflamação e a disfunção no sistema imunológico mediado pela composição da microbiota são elementos-chaves no desenvolvimento de problemas gastrointestinais (IGLESIAS- VÁZQUEZ *et al.*, 2020).

Ma *et al.*, (2019) abordou um estudo que comparou a flora intestinal de vinte crianças autistas com problemas gastrointestinais com a flora intestinal de vinte crianças neurotípicas. Eles descobriram que há menor diversidade bacteriana significativa encontrada em crianças autistas se correlaciona com a gravidade dos sintomas gastrointestinais. Os sintomas mais comuns encontrados nessas crianças são: constipação, diarreia, inchaço. Uma revisão abordada por Rose *et al.* (2018) sugeriu que algumas manifestações clínicas como o distúrbio do sono observado em crianças autistas, pode ser uma expressão de desconforto abdominal.

Portanto, os sintomas gastrointestinais são mais comuns em crianças com TEA do que em crianças saudáveis. A prevalência de sintomas gastrointestinais, como

constipação, diarreia, dor abdominal, refluxo gastroesofágico e doenças inflamatórias intestinais em crianças com TEA, variam de 23% a 70%. Além disso, a gravidade dos sintomas gastrointestinais se correlaciona com a gravidade dos sintomas do autismo. (BASPINAR e YARDIMCI, 2020).

As preferências alimentares e os padrões alimentares também são considerados como um dos principais fatores influenciadores das manifestações clínicas do TEA. De acordo com Ristori et al. (2019) uma das grandes questões diz respeito à definição de seletividade, o que dificulta a avaliação e a comparação dos resultados de diferentes estudos. Os comportamentos alimentares atípicos e o estilo de vida peculiar dos TEA (ou seja, diferentes níveis de atividade física, habilidades sociais idiossincráticas, interação social pobre) são fatores que implicam riscos de desnutrição, tanto em excesso quanto em inadimplência. Crianças com TEA que exibiram padrões alimentares repetitivos também tiveram um Índice de Massa Corpórea (IMC) mais alto e pontuações mais altas nos escores de gravidade GI total, flatulência e dor abdominal.

Além disso, o estudo de Ristori et al. (2019) observou que a seletividade alimentar está sendo determinada pelos seguintes fatores: textura (69%), aparência (58%), sabor (45%), cheiro (36%) e temperatura (22%), bem como relutância em experimentar novos alimentos (69%) e um pequeno repertório de alimentos aceitos (60%). Em geral, as evidências disponíveis sugerem que essa seletividade alimentar e uma elaboração alterada de estímulos sensoriais podem implicar em um maior risco de deficiências nutricionais que podem, por sua vez, afetar os sintomas gastrointestinais e a microbiota.

Diante do que foi exposto anteriormente o eixo intestino-cérebro é um importante fator associado nas manifestações clínicas do TEA. Porém, não está evidenciado se as alterações intestinais são causa ou consequência das alterações neurológicas ou se não apresentam nenhum papel nas alterações neurológicas. Apesar de não haver evidências suficientes para apoiar a instituição de uma dieta restritiva como um tratamento para o autismo, podendo ser benéfica para um subgrupo de pacientes e não surtir efeito em outros. O uso de tais dietas, juntamente com a modulação da microbiota, pelo uso de probióticos e de antibióticos específicos, são terapias que apesar de surgirem como uma possibilidade terapêutica promissora, até o presente momento, não tem suporte científico com resultados consistentes pela comunidade científica, que possibilitem indicação terapêutica ao indivíduo portador do TEA (CUPPERTINO et al., 2018).

O tratamento com suplementos vitamínico-minerais e ácidos graxos essenciais, além da dieta sem glúten, sem caseína e sem soja mostrou um progresso significativo na capacidade intelectual não verbal, além de relatos de melhoras nos sintomas do autismo (CUPPERTINO et al., 2018). Evidências em indivíduos saudáveis mostraram que a dieta sem glúten foi associada com a redução das populações de bactérias intestinais benéficas, o aumento de patógenos oportunistas e com efeitos imunossupressores. Na população TEA, esta dieta pode ser recomendada quando existe uma intolerância alérgica. Resultados conflitantes foram registrados em coortes de TEA.

De fato, algumas evidências abordadas por CUPPERTINO et al. (2018) apoiam o uso dessa dieta no avanço dos sintomas de TEA, mostrando que a dieta sem glúten e sem caseína diminui os peptídeos urinários, melhora o comportamento e diminui os sintomas gastrointestinais; enquanto outros estudos destacaram que a adoção dessa dieta de eliminação poderia diminuir a ingestão de fibras, provavelmente agravando os problemas gastrointestinais. Até o momento, as evidências para apoiar ou refutar são limitadas e inadequadas em termos de quantidade, qualidade e múltiplas limitações metodológicas dos estudos na literatura (RISTORI et al., 2019).

Outro estudo de Inoue et al. (2019) demonstrou que a suplementação com Goma de Guar parcialmente hidrolisada em dietas de crianças com TEA constipada ajudou a melhorar a disbiose intestinal e os sintomas de constipação, o que por sua vez ajudou a atenuar o nível de citocinas de inflamação sérica e irritabilidade comportamental.

Outra abordagem não medicamentosa mencionada por Ristori et al. (2019) é a administração da dieta cetogênica em indivíduos com TEA, onde destacou os efeitos positivos especialmente para casos em que precisem de um nível maior de suporte e alguns relatos de melhorias nos sintomas de convulsão e déficits comportamentais. No entanto, a DC está associada a um maior risco de mitocôndrias inflamatórias e defeituosas e seus efeitos colaterais de constipação e refluxo podem piorar as comorbidades gastrointestinais no TEA. Em uma revisão sistemática da DC em TEA, concluiu-se que o número limitado de relatos de melhorias após o tratamento com dieta não é suficiente para atestar a praticabilidade da DC como um tratamento para o transtorno (RISTORI et al., 2019).

Outro protocolo alimentar abordado por Ristori, et al. (2019) utilizado no TEA é a dieta com carboidratos específicos. Seu objetivo era aliviar os sintomas de má absorção e prevenir o crescimento da microbiota intestinal patogênica. Esse protocolo recomenda monossacarídeos cujas fontes são frutas, alguns vegetais e mel, enquanto o

consumo de carboidratos complexos é restrito porque eles demoram muito mais para digerir do que os monossacarídeos e podem levar a dificuldades de absorção e o alimento residual torna-se um terreno fértil para as bactérias patogênicas. Existem poucas evidências já que os estudos realizados com esse protocolo são poucos.

Há um conhecimento crescente da interação entre a microbiota intestinal, os problemas gastrointestinais e a fisiopatologia e sintomatologia do TEA, porém mais pesquisas são necessárias antes que possamos compreender totalmente a comunicação fisiológica entre o intestino e o cérebro. Apesar do acúmulo de evidências ligando a composição e o metabolismo da microbiota à dieta, juntamente com o conhecimento de que a diversidade alimentar é frequentemente limitada em crianças com TEA, poucos estudos avaliaram concomitantemente a ingestão alimentar e a microbiota nessa população (CUPPERTINO et al., 2018).

Existem diferenças no microbioma intestinal de crianças tipicamente em desenvolvimento em comparação com crianças com transtorno do espectro autista. No entanto, essas mudanças na comunidade microbiana são afetadas por diferenças na dieta, regimes medicamentosos, comorbidades médicas, localização geográfica e sintomas de GI agudos e crônicos (SAURMAN, MARGOLIS E LUNA (2020).

6. CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa aponta que ainda são necessários mais estudos que avaliam a relação e tratamento da microbiota intestinal e a disbiose nos distúrbios do espectro autista, bem como na criação ou desenvolvimento de um sistema para identificar melhor a relação eixo-intestino-cérebro e seus impactos diante de todo quadro que engloba o TEA.

Ainda foi notório que a disbiose é um sintoma de diferentes patologias de base, entre elas o TEA, e sua manifestação afeta significativamente de forma negativa a qualidade de vida dos indivíduos, ou seja, sua repercussão reflete diretamente no bem estar, humor e comportamento de modo geral. Ficando claro que a relação eixo-intestino-cérebro e seus impactos diante de todo quadro que engloba o TEA tem sim benefícios na qualidade de vida dessas crianças entre elas: melhora da concentração, no funcionamento cerebral e intestinal, no aprendizado e na melhora da sintomatologia clínica.

Embora não possua evidências suficientes que apoiem a utilização de dietas restritas no tratamento do Autismo, podendo ser benéfica para um grupo e não resultar efeito em outro grupo, também não foram encontrados efeitos maléficos da sua utilização. Essas abordagens terapêuticas, assim como a utilização de probióticos e prebióticos para a modulação da microbiota, surgem sim como possíveis tratamentos eficazes, entretanto, são necessários mais estudos para corroborar com os dados atuais.

Por fim, destaca-se a necessidade de mais estudos aprofundados no tratamento dos indivíduos com TEA acometidos com disbiose, para um melhor e mais exato prognóstico e tratamento, bem como para fornecer informações relevantes aos profissionais da saúde sobre as diversas manifestações decorrentes permitindo assim um melhor delineamento da assistência. A utilização dessas dietas e outras abordagens terapêuticas como a utilização de probióticos e prebióticos surgem como uma terapia eficaz no TEA possibilitando uma melhor perspectiva de prognóstico.

Diante disso, é essencial o conhecimento aprofundado da funcionalidade da nutrição no tratamento da disbiose no TEA, a fim de promover um tratamento mais fidedigno e humanizado, priorizando o bem estar do paciente e gerando assim uma melhora em sua qualidade de vida.

7. REFERÊNCIAS

ABDELLATIF, Basma; MCVEIGH, Clare; BENDRISS, Ghizlane; CHAARI, Ali. The promising role of probiotics in altered bowel control in autism spectrum disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n.11, p. 4159-4183, jun/2020. Doi: 10.3390/ijms21114159.

BAI, Dan; YIP, Benjamin Hon Kei; WINDHAM, Gayle C. ; SOURANDER, Andre; FRANCIS, Richard; YOFFE, Rinat; GLASSON, Emma; MAHJANI, Behrang; SUOMINEN, Auli; LEONARD, Helen; GISSLER, Mika; BUXBAUM, Joseph D. ; WONG, Kingsley; SCHENDEL, Diana ; KODESH, Arad; BRESHNAHAN, Michaeline; LEVINE, Stephen Z.; PARNER, Erik T.; HANSEN, Stefan N ; HULTMAN, Christina; ABRAHAM REICHENBERG, Abraham. Association of Genetic and environmental factor with autism in a 5-country cohort. **Jama psychiatry**, v. 76, n. 10, p. 1035-1043, oct/2019.

BAIO, Jon; WIGGINS, Lisa; CHRISTENSEN, Deborah L; MAENNER, Matthew J; DANIELS, Julie; WARREN, Zachary; KURZIUS-SPENCER, Margaret; ZAHORODNY, Walter; ROSENBERG, Cordelia Robinson; WHITE, Tiffany; DURKIN, Maureen S; IMM, Pamela; NIKOLAOU, Loizos; YEARGIN-ALLSOPP, Marshalyn; LEE, Li-Ching; HARRINGTON, Rebecca; LOPEZ, Maya; FITZGERALD, Robert T; HEWITT, Amy; PETTYGROVE, CONSTANTINO, Sydney John N; VEHORN, Alison; SHENOUDA, Josephine; HALL-LANDE, Jennifer; BRAUN, Kim Van Naarden; Nicole F DOWLING, Nicole F . Prevalence of Autism Spectrum Disorder Entre Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. **MMRV Surveill Summ**, v. 67, n. 6, p. 1-23, abr/2018. Doi: 10.15585/mmwr.ss6706a1.

BASPINAR , Busra ; YARDIMC, Hulya. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? **The Eurasian Journal of Medicine**, v. 52, n. 3, p. 292-297, oct/2020. Doi: 10.5152/eurasianjmed.2020.19230.

BERDING, Kirsten; DONOVAN, Sharon M. Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, n. 12, p. 515-531, jul/2018. Doi: 10.3389/fnins.2018.00515

CAMPION, Daniela; PONZO, Paola; ALESSANDRIA, Carlo; SARACCO, Giorgio M.; BALZOLA, Federico. O papel da microbiota nos transtornos do espectro do autismo. **Minerva Gastroenterol Dietol**. V.64, n.4, p. 333-350, dec/2018. Doi: 10.23736/S1121-421X.18.02493-5.

CAO, Xia; LIU, Kevin; LIU, Jun; LIU, Yen-Wenn; XU, Li; WANG, Hua; ZHU, Yunhui; WANG, Pengfei; LI, Zhiwei; WEN, Jie; SHEN, Chen; LI, Meng; NIE , Zuqing; KONG, Xue-Jun. Dysbiotic intestinal microbiota and dysregulation of cytokine profile in children and adolescents with autism spectrum disorder. **Front**

Neuroscience. V.15, n. 635925, p. 1-14, feb/2021. Doi: 10.3389/fnins.2021.635925.eCollection2021.

CUPERTINO, Marli do Carmo; RESENDE, Michely Baptistele; VELOSO, Isabela de Freitas; CARVALHO, Camila Abreu de; DUARTE, Vitor Ferreira; RAMOS, Guilherme Alves. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **ABCS Health Sciences**, Minas Gerais, v. 44, n. 2, p. 120-130, nov./2018.

FATTORUSSO, Antonella; DI GENOVA, Lorenza; DELL'ISOLA, Giovanni Battista; MENCARONI, Elisabetta; ESPOSITO, Susanna. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 521-545, feb/2019. Doi: 10.3390/nu11030521.

FOWLIE, Greta; COHEN, Nicholas; MING, Xue. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2251-2255, aug/2018. Doi: 10.3390/ijms19082251

GHALICHI, Faezeh; GHAEMMAGHAMI, Jamal; MALEK, Ayyoub; OSTADRAHIMI, Alireza. Efeito da dieta sem glúten nos índices gastrointestinais e comportamentais em crianças com transtornos do espectro do autismo: um ensaio clínico randomizado. **World Journal of Pediatrics**, v. 12, n. 4, p. 436-442, Jun/2016. Doi: 10.1007/s12519-016-0040-z

GONZALEZ, Agustín Ernesto Martinez; MARTÍNEZ, Pedro Andreo. The Role of Intestinal Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 8, p. 408-423, aug/2019. Doi: 10.3390/medicina55080408

GRIMALDI, Roberta; GIBSON, Glenn R. ; VULEVIC, Jelena; GIALLOUROU, Natasa; CASTRO-MEJÍA, Josué L.; HANSEN, Lars H. E.; GIBSON, Leigh; Nielsen, Dennis S.; Adele COSTABILE, Adele . A prebiotic intervention study in

children with autism Spectrum Disorders. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 133-146, aug/2018. Doi: 10.1186/s40168-018-0523-3.

HO, Lucius Kang Hua; TONG, Valerie Jia Wei; SYN, Nicholas; NAGARAJAN, Niranjan; THAM, Elizabeth Huiwen; TAY, Stacey K.; SHOREY, Shefaly; TAMBYAH, Paul Anantharajah ; LAW, Evelyn Chung Ning. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. **Gut pathogens**, v. 12, n. 12, p. 6-24, feb/2020. Doi: 10.1186/s13099-020-0346-.

HU, Tingting; DONG, Yinmiao; HE, Caixia; ZHAO, Mingyi; HE, Qingnan. The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD). **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, n. 8396708, p. 1-13, oct/2020.

HUGHES, K. Heather; ROSE, Destanie; ASHWOOD, Paul. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. **Current Neurology Neuroscience Reports**, v. 18, n. 11, p. 81-103, nov/2019. Doi: 10.1007/s11910-018-0887-6.

IGLESIAS- VÁZQUEZ, Lucía; RIBA, Georgette Van Ginkel; ARIJA, Victoria; CANALS, Josefa. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 791-813. Doi:10.3390/nu12030792.

INOUE Ryo, SAKAUE Yuko, KAWADA Yuki, TAMAKI, Ryuji; YASUKAWA, Zenta; OZEKI, Makoto; UEBA, Satoko; SAWAI, Chihiro; NONOMURA, Kazuo; TSUKAHARA, Takamitsu; NAITO, Yuji . A suplementação dietética com goma de guar parcialmente hidrolisada ajuda a melhorar a constipação e os sintomas de disbiose intestinal e irritabilidade comportamental em crianças com transtorno do espectro do autismo. *J Clin Biochem Nutr*, v. 64, n.3, p. 217-223, mar/2019. Doi: 10.3164/jcfn.18-105.

JOHNSON, Dinyadarshini; LETCHUMANAN, Vengadesh; THURAIRAJASINGAM, Sivakumar; LEE, Learn-Han. A revolutionizing approach

to autism spectrum disorder using the microbiome. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1983-2006, jul/2020. Doi:10.3390/nu12071983

LEFTER, Radu; CIOBICA, Alin; TIMOFTE, Daniel; STANCIU, Carol TRIFAN, Anca . A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, n. 1, p. 11-28, dec/2019. Doi: 10.3390 / medicina56010011.

LIU, Feitong; LI, Jie; WU, Fan; Zheng, HUIMIN; PENG, Qionglin; ZHOU, Hongwei . Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 43-56, jan/2019. doi: 10.1038 / s41398-019-0389-6.

LIU, Juan; LIU, Xiao; XIONG, Xue-Qin; YANG, Ting; CUI, Ting; HOU, Na-Li; LAI, Xi; LIU, Shu; GUO, Min; LIANG, Xiao-Hua; CHENG, Qian; Chen, JIE ; LI, Ting-Yu. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders – a pilot study. **BMC Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 204-218, sep/2017. Doi: 10.1186 / s12866-017-1096-1.

MA, Bingle; LIANG, Jingjing; DAI, Meixia; WANG, Jue; LUO, Jingyin; ZHANG, Zheqing. Altered Gut microbiota in chinese childre with Autism Spectrum Disorders. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, n. 9, p. 40-50, mar/2019. Doi: 10.3389 / fcimb.2019.00040.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Agustín Ernesto; ANDREO-MARTÍNEZ, Pedro. The Role of Gut Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD. **Medicina**, v. 55, n. 8, p. 408-423, jul/2019. Doi:10.3390/medicina55080408

NG, Qin Xiang. LOKE, Wayren; VENKATANARAYANAN, Nandine; LIM, Donovan Yutong; SOH, Alex Yu Sen; YEO, Wee Song . A Systematic review of the Role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. **Medicina (Kausas)**, v. 55, n. 5, p. 129-139, may/2019. Doi: 10.3390 / medicina55050129.

OLIVEIRA, Ana Luísa Tavares Dias de. Intervenção nutricional no Autismo. **Faculdade das ciências da nutrição e alimentação**. Porto, 2012. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10216/68833>

RISTORI, Maria Victoria; QUAGLIARIELLO, Andrea; REDDEL, Sofia; IANIRO, Gianluca; VICARI, Stefano; Gasbarrini, Antonio; PUTIGNANI, Lorenza. Autism Gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2812-2833, nov/2019 doi: 10.3390/nu11112812.

ROSE, Destanie R.; YANG, Houa; SERENA, Gloria; STURGEON, Craig; MA, Bing; CAREAGA, Milo; HUGHES, Heather K. ; ANGKUSTSIRI, Kathy; ROSE, Melissa; HERTZ-PICCIOTTO, Irva ; DE WATER, Judy Van; HANSEN, Robin L. ; RAVEL, Jacques; FASANO, Alessio; ASHWOOD, Paul. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. **Brain Behav Immun**, v. 70, p. 354-368, may/2018. Doi: 10.1016 / j.bbi.2018.03.025.

SANCTUARY, Megan R; KAIN, Jennifer N.; ANGKUSTSIRI Kathleen; GERMAN, J Bruce. Considerações dietéticas em distúrbios do espectro do autismo: o papel potencial da digestão de proteínas e putrefação microbiana no eixo intestino-cérebro. **Front Nut**. V. 5, p. 40, may/2018. Doi: 10.3389/fnut.2018.00040.eCollection2018.

SANTOCCHI, E.; GUIDUCCI, L.; FULCERI, F.; BILLECI, Lucia; *BUZZIGOLI*, Emma, APICELLA, Fabio; CALDERONI, Sara; GROSSI, Enzo; MORALES, Maria Aurora; MURATOR, Filippo. Interação intestinal para cérebro em transtorno do espectro do autismo: um ensaio clínico randomizado e controlado sobre o papel dos probióticos em parâmetros clínicos, bioquímicos e neurofisiológicos. **BMC Psychiatri**, v. 16, n.16, p.183-199, jun/2016. Doi: 10.1186/s12888-016-0887-5.

SAURMAN, Virginia; MARGOLIS, Kara G; LUNA, Ruth Ann. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. **Digestive Diseases and**

Sciences, v. 65, n. 3, p. 818-828, mar/2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06133-5>.

SIVAMARUTHI, Bhagavathi Sundaram; SUGANTHY, Natarajan; KESIKA, Peryanaina; CHAIYASUT, Chaiyavat. The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probióticos in Autism Spectrum Disorder. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 8, p. 2647-2663, apr/2020. Doi: 10.3390/ijerph17082647

SRIKANTHA, Piranavie; MOHAJERI, M. Hasan; The possible role of the microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 2115-2143, apr/2019. Doi: 10.3390 / ijms20092115

SUN, Hairong; YOU, Zhong; JIA, Libo; WANG, Fang. Autism spectrum disorder is associated with intestinal microbiota disorder in children. **BMC pediatric**, v. 19, n. 1, p. 516-523, dec/2019. Doi: 10.1186/s12887-019-1896-6

TOMOVA, Aleksandra; SOLTYS, Katarina; KEMENYOVA, Petra; KARHANEK, Miloslav; BABINSKA, Katarina. The Influence of Specificity of Food Intake in Children with Autism in the Intestinal Microbiota. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 21, n. 8, p. 2797-2812, apr/2020. Doi: 10.3390/ijms21082797.

ZHANG, Mengxiang; MA, Wei; ZHANG, Juan; HE, Yi; WANG, Juan. Analysis of intestinal microbiota profiles and microbe associations in children with autism spectrum disorders in China. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 13981-13990, aug/2018. Doi: 10.1038/s41598-018-32219-2