

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA**

**INFLUÊNCIAS DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO  
NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

**ANA PAULA SANTOS DO AMARAL**

**PORTO ALEGRE-RS**

**2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**ANA PAULA SANTOS DO AMARAL**

**INFLUÊNCIAS DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO  
NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Graduação, sob orientação da Prof. Dr<sup>a</sup>. Mirna Bainy Leal.

**PORTO ALEGRE-RS**

**2021**

**ANA PAULA SANTOS DO AMARAL**

**INFLUÊNCIAS DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO  
NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de Farmácia da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul como requisito parcial  
para obtenção do Título de Graduação em  
Farmácia

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Mirna Bairy Leal - Orientadora  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Prof. Dr. <sup>o</sup> Marcelo Dutra Arbo - Avaliador  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Nutricionista Rosangela Inês Gil Moraes - Avaliadora  
Universidade Federal de Pelotas

Porto Alegre, 10 de maio de 2021.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Viorema e Paulo que me apoiaram e sempre me estimularam a perseguir meus sonhos e ir em busca de novos desafios.

Agradeço toda dedicação, apoio, resiliência que meu companheiro Ezequiel dedicou durante esta minha jornada, que tornou essa conquista mais que especial e, sem dúvida, ajudou a torná-la possível.

A minha orientadora Mirna Bainy Leal, a quem tenho admiração, sempre muito gentil e receptiva.

De todos amigos que fiz nesses anos de graduação, agradeço especialmente minha amiga Caroline, que esteve comigo no final dessa jornada, tornando-a mais leve e alegre.

Muito obrigada!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.  
Marthin Luther King

## RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por um atraso no neurodesenvolvimento prejudicando comunicação, interação social e desenvolvimento cognitivo. Existe uma diversidade fenotípica nesse transtorno que pode ser explicado pela epigenética. Essa doença é marcada também por alguns sintomas digestivos importantes como constipação, diarreia, inchaço e dor abdominal. Esta pesquisa tem por objetivo elencar possíveis ligações entre o transtorno do espectro autista e o eixo microbiota-intestino-cérebro. Serão discutidos nesse trabalho assuntos como microbiota, inflamação, disbiose e metabólitos e sua relação com TEA. Esta pesquisa trata-se de uma revisão narrativa através da base de dados PubMed que resultou em 16 artigos de revisão sistemática. A avaliação dos artigos mostrou que a composição da microbiota intestinal, a inflamação intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal estão intrinsecamente ligados ao transtorno do espectro autista. Com relação a modulação dos sintomas gastrointestinais e comportamentais em TEA, observou-se que alguns tratamentos tem sido testados, tais como a manipulação da microbiota intestinal pela administração de probióticos, podendo melhorar alguns sintomas comportamentais. Considerando que o farmacêutico tem respaldo legal para prescrever probióticos, conforme descrito na resolução 661 de 2018 do Conselho Federal de Farmácia, sugere-se que o farmacêutico pode desempenhar um importante papel na prescrição de probióticos, juntamente com o nutricionista, agregando seu conhecimento sobre os medicamentos para melhorar o tratamento do paciente com TEA.

**Palavras-Chave:** Autismo. Intestino. Cérebro. Disbiose. Inflamação. Microbiota.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Eixo intestino-cérebro alterado no autismo .....	16
<b>Figura 2.</b> Microbiota saudável x microbiota em indivíduos com TEA.....	21
<b>Figura 3.</b> Papel do eixo intestino-cérebro na etiologia do TEA. ....	25
<b>Figura 4.</b> Barreira hematoencefálica saudável x barreira hematoencefálica de um indivíduo autista.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ASD	“Autism Spectrum Disorder”
DMS-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
HPPA	Ácido 3-3 hidroxifenil-3-hidroxiopropiônico
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-17	Interleucina 17
IL-23	Interleucina 23
IgA	Imunoglobulina A
LPS	Lipopolissacarídeo
SNC	Sistema Nervoso Central
TEA	Transtorno do Espectro autista
TGF- $\beta$	Fator de Transformação de Crescimento Beta
Th17	Linfócito T helper 17
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. MECANISMOS DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO .....	13
2.1 Vias Neurais.....	13
2.2 Barreira intestinal .....	14
2.3 Microbiota .....	15
3. POSSÍVEIS CAUSAS DO AUTISMO .....	17
3.1 Desequilíbrio da microbiota.....	17
3.2 Permeabilidade intestinal .....	21
3.3 Inflamação intestinal .....	23
4. ESTUDOS RELACIONADOS ÀO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO AUTISMO .....	27
4.1 Modulação da microbiota .....	27
5. PAPEL DO FARMACÊUTICO.....	29
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	31
REFERÊNCIAS .....	33

## 1. INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno comportamental complexo que afeta o neurodesenvolvimento. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais (DSM-V, 2014) (SENA, 2014) o TEA “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. A interação social, a fala, a comunicação não verbal e comportamentos restritos e/ou repetitivos são as principais características para o diagnóstico de TEA. Há prejuízo das interações sociais, comunicação e comprometimento do desenvolvimento cognitivo ao longo da vida (CHIDAMBARAM et al., 2020; RISTORI et al., 2019). A prevalência do autismo no Brasil é de 2,72 casos para cada 1000 habitantes, o que caracteriza um problema de saúde pública que deve ser detectado precocemente por uma equipe multidisciplinar (ALMEIDA; LIMA; BARROS, 2019)

O fato de TEA ter aumentado muito nos últimos 10 anos, principalmente no ocidente, leva ao questionamento se a TEA está sendo mais diagnosticada devido aos métodos mais precisos de diagnóstico ou se esse crescimento está relacionado a crescente modernização e fatores socioeconômicos (LEFTER et al., 2020). Em média há 1 caso de diagnóstico de TEA a cada 88 crianças e admite-se que esses distúrbios decorram de uma alteração no desenvolvimento neurológico pré e pós natal. Os padrões atípicos de conectividade funcional levam ao comprometimento da criança na capacidade de se relacionar com outras pessoas já nos primeiros anos de vida causando graves efeitos cognitivos, afetivos e comportamentais (RISTORI et al., 2019).

Existe uma predisposição genética para a etiologia de TEA, contudo existem vários subtipos dentro do quadro maior de autismo que não possuem uma causa genética comum. Alguns sintomas do TEA têm herdabilidade genética estimada de 60% a 80%, porém há pouca comprovação de correlação entre sintomatologia do TEA e os genes (RISTORI et al., 2019). A diversidade dos fenótipos pode ser explicada pela epigenética, resultado da interação dos genes com os fatores ambientais (LEFTER et al., 2020). A poluição do ar, exposição a pesticidas, infecções maternas,

fatores dietéticos, diabetes gestacional, condições inflamatórias ou uso de antibióticos durante a gestação também são fatores que, por consequência, agravam o risco de desenvolver TEA (RISTORI et al., 2019).

As crianças autistas têm comportamentos ritualísticos, repetitivos e rotinas. Muitas delas acabam escolhendo ou exigindo dietas específicas, geralmente evitando diversos alimentos, texturas e sabores. Ingerindo poucas fibras ou líquidos. O refluxo gastroesofágico é muito comum em crianças com TEA, faz com que o alimento pouco digerido juntamente com suco gástrico volte ao esôfago causando pirose e desconforto na região afetada, podendo levar a regurgitação (FETISSOV; AVERINA; DANILENKO, 2019).

Sintomas digestivos como constipação, diarreia, inchaço e dor abdominal foram correlacionados a comportamentos como irritabilidade, retraimento social, estereotipia, hiperatividade e regressão da linguagem e estão mais comumente presentes em crianças com TEA. A prevalência desses sintomas em indivíduos autistas com menos de 35 anos foi de 11,7% em comparação com 4,5% em indivíduos não autistas (LEFTER et al., 2020; BERDING; DONOVAN, 2016).

Outros distúrbios gastrointestinais relatados doenças do refluxo gastroesofágico, seletividade, rejeição alimentar e dificuldade de engolir. Déficits cognitivos são relacionados claramente a distúrbios gastrointestinais em alguns grupos de indivíduos autistas (LEFTER et al., 2020).

Transtorno de ansiedade, problemas gastrointestinais e disfunção autonômica são características comuns de um subgrupo de crianças com TEA. De acordo com estudos recentes o TEA coexiste com alterações no trato gastrointestinal, nas vias de imunoinflamação e no sistema nervoso (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019). Sintomas como a inflamação gastrointestinal e alteração no funcionamento imunológico também acometem frequentemente indivíduos com TEA e corroboram para o agravamento do distúrbio comportamental (CHIDAMBARAM et al., 2020; RISTORI et al., 2019).

Devido à rejeição e seletividade alimentar essas crianças apresentam aversão a cores, texturas, cheiros provocando uma perda na qualidade da dieta, deficiência nutricional e por consequência levando a uma alteração na microbiota intestinal que acabam por agravar os sintomas de TEA (RISTORI et al., 2019).

As alterações da composição bacteriana intestinal, superprodução de metabólitos bacterianos bem como aumento da permeabilidade da mucosa gastrointestinal é comum em pessoas com autismo levando a uma saúde digestiva debilitada (CHIDAMBARAM et al., 2020;RISTORI et al., 2019).

Tendo em vista que a conexão entre funcionamento do intestino e do cérebro já apresenta muitas evidências científicas mostrando que o eixo intestino-cérebro depende da microbiota. E este eixo usa vias neurais, hormonais, imunológicas e metabólicas que podem contribuir para as manifestações do TEA (SRIKANTHA; HASAN MOHAJERI, 2019). Este trabalho tem como objetivo elencar possíveis ligações entre o transtorno do espectro autista e o eixo microbiota-intestino-cérebro. De maneira ampla, os temas como microbiota, inflamação, disbiose, metabólitos serão abordados e discutidos para a investigação do desenvolvimento, agravamento e consequências da doença e suas relações com o sistema gastrointestinal e neurodesenvolvimento. Ao final da revisão pretende-se incluir algumas sugestões de possível atuação conjunta entre os profissionais farmacêuticos e nutricionistas como forma de contribuir para uma melhora no tratamento de pacientes com TEA.

O método usado neste trabalho é de revisão narrativa que avaliou o conhecimento científico relacionado ao autismo e sua relação com a microbiota. Foi realizada uma busca do dia 2 de fevereiro à 02 de março de 2021 através da base de dados PubMed seguindo os seguintes critérios: palavras chave, tipo de artigo, data de publicação e espécies. As palavras de busca foram “gut”, “brain”, “microbiome or microbiota”, “metabolic or metabolites”, “autism or autism spectrum” usando entre elas operador booleano “AND”. Review e systematic review foram os tipos de artigo escolhidos. As datas de publicação foram restringidas entre os anos de 2016 a 2021. Foram selecionados artigos que continham estudos em humanos. Através dessa pesquisa foi obtido como resposta 58 artigos. Nesses 58 artigos foi aplicada uma restrição em que apenas artigos que possuíam a palavra chave “autism” ou “autism spectrum disorder” no título foram usados para esta pesquisa, totalizando 16 artigos que forneceram informações para a construção do raciocínio. Também foram usados livros para a fundamentação de conceitos. Os demais artigos encontrados não foram utilizados por não atenderem os critérios de pesquisa.

## 2. MECANISMOS DO EIXO INTESTINO-CÉREBRO

### 2.1 Vias Neurais

O sistema nervoso central possui cerca de 100 bilhões de neurônios e é constituído pelo encéfalo e medula espinhal responsável por receber e processar informações (HALL, 2017).

O sistema nervoso periférico é formado por 12 pares de nervos cranianos e 31 pares de nervos espinais. O nervo vago é o décimo par dos nervos cranianos (NORTON, 2018). Ele fornece impulso parassimpático para coração, pulmões, esôfago, estômago, intestino delgado, metade proximal do cólon, fígado, vesícula biliar, pâncreas e parte superior dos ureteres (HALL, 2017).

O trato gastrointestinal se estende do esôfago até o ânus e tem seu próprio sistema nervoso denominado sistema nervoso entérico que está localizado inteiramente na parede intestinal. Possui em torno de 100 milhões de neurônios que controlam os movimentos e secreção gastrointestinal. O sistema entérico é composto por dois plexos: plexo interno ou submucoso que controla a secreção gastrointestinal e o fluxo sanguíneo local e o plexo externo ou mioentérico que controla quase todos os movimentos gastrointestinais (HALL, 2017).

A rede nervosa do sistema entérico e o nervo vago conectam o cérebro ao intestino, regulando processos digestivos como apetite, ingestão de alimentos e modulação de comportamentos cerebrais complexos, como comportamento emocional, cognitivo, ansiedade e estresse (LEFTER et al., 2020).

Aferentes vagais são responsáveis por impulsos nervosos a partir do trato gastrointestinal para o sistema nervoso central e essa é uma via de comunicação da microbiota com o cérebro através de neurotransmissores derivados da microbiota. Isso foi constatado porque com experimentos feitos em ratos vagotomizados não houve efeitos neuroquímicos e comportamentais comprovando que essa via participa diretamente na modulação que ocorre entre o cérebro e a microbiota. Tanto a função do nervo vago quanto o sistema nervoso entérico podem ser modificadas pelos neurotransmissores da microbiota intestinal. Os neurotransmissores produzidos pela microbiota em situação de estresse provocam crescimento da mesma e contribuem

para sua própria manutenção. Entretanto, apesar das observações acima poderem indicar que uma microbiota saudável tem um impacto positivo em crianças com autismo, a relação entre o autismo com o eixo microbiota-intestino-cérebro ainda precisa ser melhor estudada, pois há indícios que a ação da microbiota não seja restrita apenas a modulação intestinal (CHIDAMBARAM et al., 2020).

## **2.2 Barreira intestinal**

A barreira intestinal proporciona a homeostase por meio da execução de funções básicas como secreção de água e peristaltismo intestinal, e pelo desenvolvimento da vigilância imunológica. Essa barreira é composta por diversos níveis de proteção que visam prevenir e selecionar a penetração de toxinas e antígenos. Os mais externos abrigam muco, enzimas, peptídeos antimicrobianos e a microbiota intestinal. Logo abaixo, uma camada única de células epiteliais, selada por junções intercelulares, regula a passagem transcelular e paracelular de substâncias (HALL, 2017).

Em condições normais, pode evitar que a maioria dos antígenos interajam com os elementos que compõem o sistema imunológico associado a mucosa. A barreira intestinal processa em torno de 100 toneladas de partículas imunogênicas e não imunogênicas ao longo da vida e, mais importante que isso, ela desenvolve tolerância oral e respostas imunes ativas adequadas e necessárias para prevenir doenças e inflamação. A carga antigênica deve se manter de forma que o equilíbrio inflamatório e fisiológico seja monitorado e preservado (LYTE; CRYAN, 2014).

O correto funcionamento da barreira intestinal associa redes regulatórias que envolvem cérebro e intestino. As estruturas do eixo cérebro-intestino processam e executam sinais e respostas às mudanças do ambiente do trato digestório. A disfunção do eixo provoca o mau funcionamento da barreira intestinal aumentando reações imunológicas que levam a uma inflamação de baixo grau na mucosa intestinal e no cérebro com potencial de desenvolvimento de distúrbios permanentes (LYTE; CRYAN, 2014).

O mau funcionamento da barreira intestinal pode causar uma permeabilidade excessiva promovendo a entrada de partículas alimentares mal digeridas ou toxinas

que acabam desencadeando patologias intestinais e sistêmicas (LEFTER et al., 2020).

### 2.3 Microbiota

No intestino humano há em média 100 trilhões de microrganismos. A microbiota é o resultado da interação complexa e dinâmica entre os microrganismos e o humano em 500 milhões de anos de coevolução com os vertebrados. Tal interação resulta em inúmeros benefícios mútuos que no ser humano inclui fornecimento de vitaminas e nutrientes (LYTE; CRYAN, 2014).

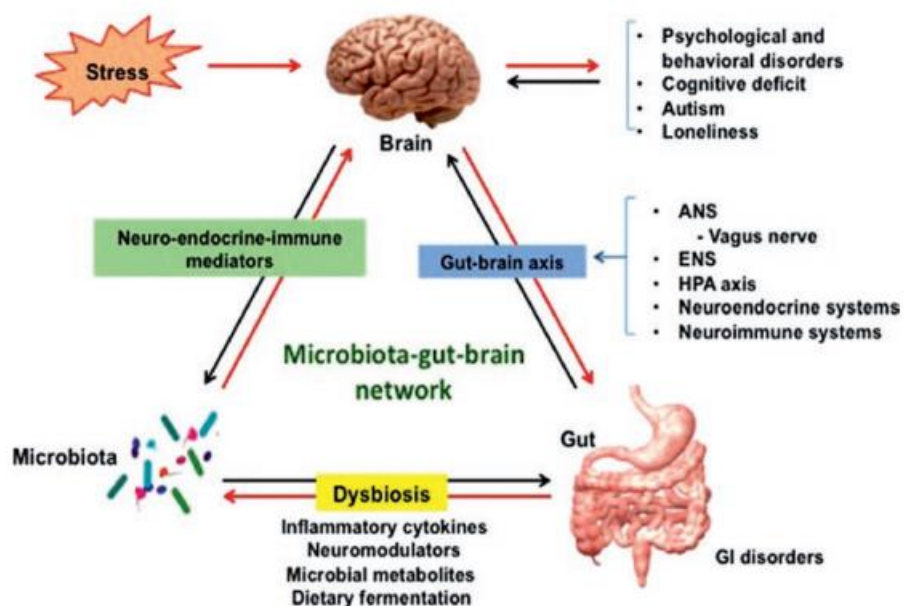
Numerosas espécies bacterianas compõem a microbiota intestinal e as mesmas possuem um comportamento mutualístico com o hospedeiro mantendo uma composição estável em condições normais. Bactérias benéficas formam uma camada protetora excluindo potenciais patógenos, participam da absorção de nutrientes e da imunidade. A microbiota é formada por aproximadamente 100 trilhões de organismos vivos que influenciam o perfil das citocinas circulantes e no desenvolvimento de linfócitos. Ela é composta principalmente pelos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* que representam de 70% a 90% e *Actinobactéria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Qualquer alteração nesse equilíbrio perturba a fisiologia digestiva e pode conseqüentemente modificar a função cerebral e o comportamento (LEFTER et al., 2020; BERDING; DONOVAN, 2016).

O aumento da resposta ao estresse em crianças com TEA foi relacionado à constipação, índice de inteligência inferior e a fala incompatível com a idade. A microbiota entérica parece ser um fator importante na função do sistema nervoso central e comportamento (LEFTER et al., 2020). O transporte e absorção de metabólitos oriundos da microbiota ocorrem pela corrente sanguínea e, antes mesmo de chegarem ao cérebro, estimulam o nervo vago e modulam a função cerebral. (CHIDAMBARAM et al., 2020). Modificações na microbiota intestinal presentes no TEA podem alterar os níveis de neurotransmissores, entre eles a serotonina (5-HT) e o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (LEFTER et al., 2020; PULIKKAN; MAZUMDER; GRACE, 2019).

Gaba é um neurotransmissor inibitório que proporciona o equilíbrio entre relaxamento e excitação que pode ser produzido com grande facilidade por *Lactobacillus rhamnosus* YS9. Esse microrganismo é comumente reduzido em crianças com TEA, e o uso de antibióticos agravam a manutenção da microbiota saudável. O uso de antibióticos facilita a multiplicação de bactérias anaeróbias como *Clostridium*, *Bacteroidetes* e *Desulfovibrio*, que estão relacionadas com sintomas digestórios e comportamentais comuns em crianças autistas. Foi evidenciado em um estudo com modelo animal com expressão alterada de GABA que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* foi benéfica. A liberação do GABA na parte anterior do lobo frontal do cérebro, amígdala e locus coeruleus, foi facilitada e diminuiu a corticosterona que levou a uma redução da ansiedade e depressão (CHIDAMBARAM et al., 2020;LEFTER et al., 2020)

A Figura 1 ilustra a relação entre cérebro intestino e microbiota. A constituição da microbiota intestinal influencia as funções cerebrais. Ela funciona monitorando e integrando as funções intestinais junto com os centros emocionais e cognitivos do cérebro e as funções e mecanismos intestinais periféricos, como ativação imunológica, permeabilidade intestinal, reflexo entérico e sinalização enteroendócrina. Pode haver também alterações cognitivas e comportamentais induzidas por vários compostos neuroativos no lúmen intestinal que cruzam a barreira hematoencefálica.

Figura 1. Eixo intestino-cérebro alterado no autismo



FONTE: Reproduzido de CHIDAMBARAM et al. 2020



### 3. POSSÍVEIS CAUSAS DO AUTISMO

#### 3.1 Desequilíbrio da microbiota

O desequilíbrio da microbiota caracterizada por uma elevação nas bactérias do tipo *Clostridia*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Lactobacilli* estão presentes em crianças com transtorno do espectro autista (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019) (CHIDAMBARAM et al., 2020). O modo como a microbiota intestinal se organiza e é composta é capaz de regular a integridade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica.

Amostras de fezes ou de biópsia intestinal mostraram que, pacientes com TEA possuem uma maior quantidade de patógenos como *Clostridium bolteae*, *C. hystoliticum*, *C. perfringens* ou *Sutterella* sp. A presença de *Sutterella* sp. faz com que a bactéria *Bifidobacterium* esteja em uma quantidade significativamente mais baixa (LEFTER et al., 2020). Crianças com TEA possuem perfis alterados de microbiota intestinal em comparação com crianças neurotípicas. Crianças com autismo têm redução de bactérias do tipo *Prevotella*, *Coprococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Ruminococcus*, *Sutterella* e *Bifidobacterium* e aumento de bactérias do tipo *Clostridia* e *Desulfovibrio* e menor proporção entre *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (RISTORI et al., 2019).

A hipótese de que crianças com autismo apresentavam colônias de *Bifidobacterium* em quantidades menores do que em crianças não afetadas foi efetivamente observada. A quantidade de *Bifidobacterium* mostrou-se 45% menor e *Enterococcus* 16% menor, enquanto a quantidade de *Lactobacillus* foi acentuadamente maior. Ainda foi visto que as bactérias *Blautia*, *Dialister*, *Prevotella*, *Turicibacter* e *Veillonella* estavam abaixo do normal. A espécie *Clostridium* foi identificada em quantidades elevadas em crianças com TEA, essa espécie produz neurotoxinas que interferem no desenvolvimento comportamental. Outros estudos mostraram que *Faecalibacterium* e *Ruminococcus*, metabolizadores de carboidratos, estavam também elevadas em crianças autistas (CHIDAMBARAM et al., 2020). Segundo Azhari et al.(2019) a presença de *Mycobacterium paratuberculose* estimula a ação de anticorpos, que atacam a proteína da bainha de mielina no SNC, e o *Clostridium bolteae* e *Sutterella* estimulam a ação de anticorpos que pioram os

sintomas gastrointestinais (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019; BERDING; DONOVAN, 2016).

Estatisticamente nota-se uma correlação negativa entre a presença de sintomas de TEA e a diversidade bacteriana. Gêneros *Prevotella*, *Coprococcus* e *Veillonellaceae* que são degradadores de carboidratos ou bactérias fermentadoras, foram observadas na análise sequencial do gene bacteriano de amostras fecais de crianças com autismo. Um aumento de bactérias do tipo *Desulfovibrio* spp. estão relacionadas com a gravidade do comportamento autístico repetitivo. Uma avaliação dos perfis de microbiota intestinal de pacientes com TEA através da extração de DNA demonstrou uma diminuição da biodiversidade da microbiota e um estado de inflamação crônica de baixo grau, associada a níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator de transformação de crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e outros fatores imunológicos aumentados. Tais bactérias reduziram também, o catabolismo de 3,3 fenilpropionato como resultado de uma possível queda nos números de *E. coli*. Estudos mostraram que o ácido propiônico pode estar associado com distúrbios no neurodesenvolvimento humano e o derivado ácido 3-3 hidroxifenil-3-hidroxipropiônico (HPHPA), relacionado com a proliferação de *Clostridium*, foi encontrado em concentrações elevadas nas amostras de urina de crianças com TEA. Estudos em animais demonstram que uma disbiose pode levar a produção de metabólitos, que atuam de forma direta contra os processos neurais como o HPHPA, que provoca diminuição das catecolaminas cerebrais causando sintomas de TEA como o comportamento estereotipado, hiperatividade e hiper-reatividade (LEFTER et al., 2020; JASKIW; OBRENOVICH; DONSKEY, 2019).

Em um estudo com camundongos prenhes e sua prole no início da vida que ingeriram ácido propiônico demonstrou que os filhotes desenvolveram comportamento autista. Isto se repetiu quando crianças também ingeriram ácido propiônico. Porém, em relação a administração de butirato de sódio foi visto que o mesmo reduziu sintomas autistas, por consequente redução de IL-17 e IL-23, o que proporcionou um aumento de produção simultâneo de IL-10 e IL-12 (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019)

O p-cresol é um metabólito derivado das bactérias *C. difficile* e *Bifidobacterium*, e ele também está relacionado com aumento do risco de déficit cognitivo. Além disso,

foi identificado em crianças com TEA uma quantidade substancial de aminoácidos livres oriundos do glutamato associado com a origem da doença (RISTORI et al., 2019).

Uma das causas do desequilíbrio da microbiota é a atuação do sistema simpático através do estresse que diminui as secreções e os movimentos intestinais. O epitélio fica fragilizado deixando a função da microbiota comprometida (CHIDAMBARAM et al., 2020).

Em estudos com animais, a maior ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal também pode modificar a microbiota intestinal, elevando hormônios como o cortisol circulante e citocinas pró-inflamatórias (CHIDAMBARAM et al., 2020).

Um microbioma alterado é capaz de provocar um crescimento importante de anticorpos. A imunoglobulina A (IgA) está singularmente aumentada em crianças com TEA quando comparadas com crianças não afetadas. IgA é abundante no intestino, tem como função principal conservar a imunidade da mucosa, e quando está elevada denota que houve uma agressão a mucosa intestinal (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019).

A microbiota também pode influenciar no desencadeamento do fenótipo autista pois algumas bactérias intestinais maternas controlam a quantidade Th17. AZHARI et al. (2019) mostra em sua pesquisa que durante a gestação camundongos podem ativar seu sistema imunológico assim como a uma resposta inflamatória através do linfócito Th17 podendo desencadear TEA por aumento do receptor de IL-17 no córtex frontal da prole.

Em estudos com experimentação animal simulando animais com comportamento autista, foi possível verificar que houve um crescimento acentuado de bactérias do tipo *Firmicutes* e decréscimo de *Bacteroidetes* e ácidos graxos de cadeia curta, os quais são produzidos pelo microbioma intestinal, e estão em grande quantidade em indivíduos com transtorno do espectro autista. Esses resultados também foram encontrados em humanos com TEA. Ácidos graxos de cadeia curta podem modular o SNC pois podem ultrapassar a barreira hematoencefálica (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019; LY et al., 2017; BERDING; DONOVAN, 2016; JASKIW; OBRENOVICH; DONSKEY, 2019).

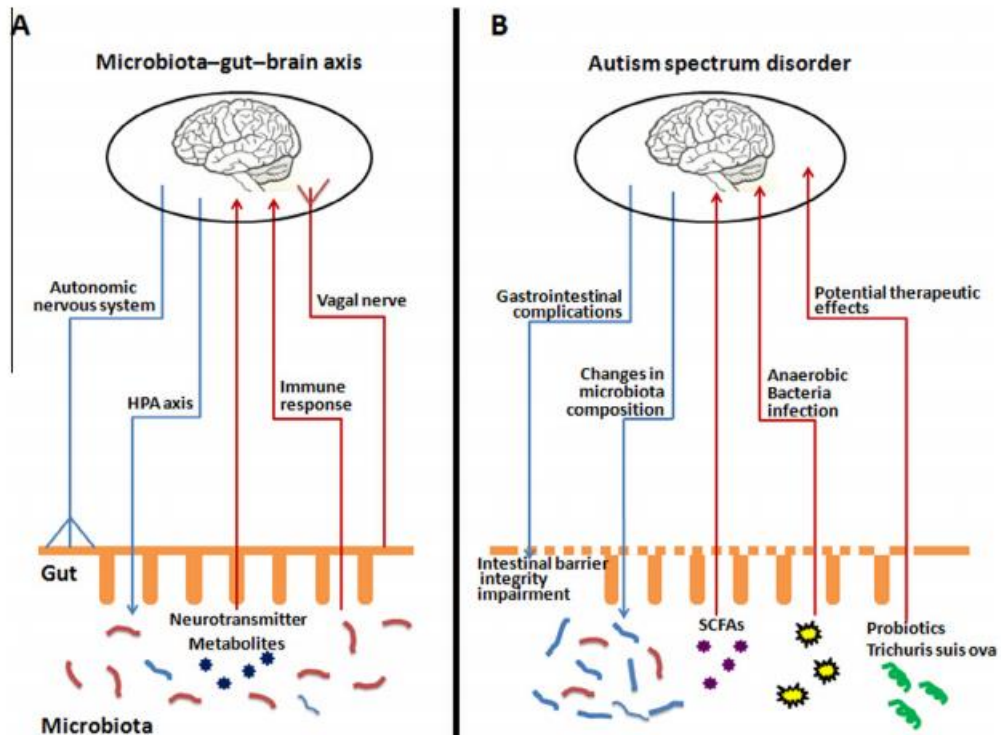
A microbiota também interfere na produção de substâncias como melatonina, serotonina, histamina, acetilcolina. Por exemplo, *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. produzem GABA, *Escherichia* spp. *Bacillus* spp. *Saccharomyces* spp. produzem noradrenalina, *Candida* spp. *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp, *Enterococcus* spp. produzem serotonina, *Bacillus* spp. produz dopamina, *Lactobacillus* spp. produz acetilcolina. Estudos mostraram alterações importantes de metabólitos bacterianos na urina e fezes de crianças com TEA. Essa alteração pode ser explicada pela presença aumentada de ácidos graxos de cadeia curta (ácido acético, propiônico, butírico) derivados da fermentação de carboidratos não digeridos, que são capazes de induzir alterações no sistema nervoso e causar a doença (RISTORI et al., 2019;LY et al., 2017;LI; ZHOU, 2016).

A serotonina tem papel crucial na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro. Crianças com TEA podem apresentar diminuição ou níveis elevados de serotonina no cérebro. Os níveis elevados de serotonina desencadeiam inflamação intestinal. Espécies como *Clostridium* spp. e *Lactobacillus* spp. tem interferência no metabolismo de neurotransmissores elevando os sintomas de TEA. Em modelo animal a administração de *Bacteroidetes fragilis* modulou a serotonina, comprovando que a microbiota está envolvida na produção de serotonina demonstrando a ligação cérebro-intestino (RISTORI et al., 2019;NAREK ISRAELYAN, 2016;LI; ZHOU, 2016).

A hiperpermeabilidade intestinal pode facilitar o desvio de serotonina para a corrente circulatória. O aumento de produção de serotonina esgota o triptofano periférico, acarretando em diminuição da capacidade de produção de serotonina por falta de substrato. Quando isso acontece há uma piora nos comportamentos repetitivos. A disbiose diminui absorção de aminoácidos da dieta, por consequência a oferta de triptofano fica diminuída também, formando um ciclo de falta de triptofano (RISTORI et al., 2019; CHIDAMBARAM et al., 2020).

Observando a Figura 2 pode-se comparar a microbiota de uma pessoa saudável com a de uma pessoa com autismo. Pode-se observar que há uma alteração na microbiota e em consequência disso há produção de metabólitos e a passagem de ácidos graxos de cadeia curta e bactérias anaeróbias através de uma barreira intestinal hiperpermeável.

**Figura 2.** Microbiota saudável x microbiota em indivíduos com TEA



FONTE: Reproduzido de LI; ZHOU, 2016

### 3.2 Permeabilidade intestinal

O aumento de permeabilidade intestinal promove a entrada de partículas alimentares mal digeridas, ou toxinas, através da barreira da mucosa intestinal, que acabam desencadeando reações inflamatórias e diminuição de imunoglobulinas o que leva a disbiose (proliferação de espécies de patógenos microbianos como clostrídios e fungos) (LEFTER et al., 2020). Esse aumento da permeabilidade intestinal mostra claramente que, esse talvez seja um mecanismo determinante que ocorre no autismo. Excesso da espécie *Akkermansia muciniphila* que é capaz de deteriorar o muco, aumento de *Clostridia* e diminuição *Bifidobactérias* acaba por elevar a produção de citocinas inflamatórias, elevação de níveis plasmáticos de zonulina (proteína que

regula a permeabilidade da mucosa), diminuição de junções estreitas devido a toxinas produzidas pela espécie *Clostridia*, actina e junções estreitas são alteradas pela presença de *Escherichia coli*, a presença de fungos como a *Candida*, presença da proteína claudina em níveis aumentados, são os fatores que contribuem para o desencadeamento da hiperpermeabilidade intestinal (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019).

Aumento da permeabilidade intestinal e má absorção são problemas comuns, relatados em muitos estudos em crianças com TEA, com uma prevalência 10 vezes maior em comparação com indivíduos saudáveis. Crianças com TEA e com distúrbios gastrointestinais possuem um aumento da reatividade imunológica ao glúten comparado a crianças autistas sem distúrbios gastrointestinais, o que liga a resposta de anticorpos anti-gliadina e sintomas gastrointestinais. Em um caso de autismo grave, foi relatado uma melhora progressiva nos sintomas de TEA e a resolução de sintomas gastrointestinais, quando uma dieta livre de glúten-caseína foi aderida, pois diminuiu significativamente a alta permeabilidade intestinal em subgrupo de TEA (LEFTER et al., 2020; LY et al., 2017; BJØRKLUND et al., 2020)

O consumo de glúten e caseína não estão relacionados com sintomas gastrointestinais em todos os estudos, em estudo recente essa correlação não foi significativa, entretanto houve forte relação entre a reatividade ao estresse e problemas gastrointestinais, em uma amostra de 120 pacientes com TEA. Esta variedade de resultados pode estar relacionada a variabilidade do fenótipo autista (LEFTER et al., 2020).

Tanto a permeabilidade da barreira hematoencefálica, quanto a permeabilidade da parede intestinal são definidas pela microbiota intestinal. Estudos em animais mostraram que, quando existe um dano na barreira intestinal, há uma alteração do complexo principal de histocompatibilidade levando a inflamação. Opioides neuroativos chegam à corrente sanguínea e atravessam a barreira hematoencefálica atingindo células neurais levando ao desencadeamento de sintomas presentes no TEA. Toxinas também podem passar e causar produção de anticorpos e inflamação crônica. Lipopolissacarídeos bacterianos induzem o fígado a produzir e secretar TNF- $\alpha$  que é responsável por regular a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Estudos que comparam crianças com TEA com crianças neurotípicas com sintomas gastrointestinais, mostraram que cascatas de TNF- $\alpha$  são

desencadeadas produzindo citocinas inflamatórias, que provocam a inflamação periférica, ativação da microglia produzindo neuroinflamação (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019; ERSÖZ ALAN; GÜLERMAN, 2019).

A hiperpermeabilidade foi testada em pacientes com autismo através de lactulose/manitol. Quando há deterioração da barreira hematoencefálica e função intestinal as crianças autistas tiveram uma redução de proteínas da junção estreita e aumento da proteína claudina. O prejuízo da barreira intestinal ainda pode permitir a passagem de metabólitos bacterianos neuroativos. As crianças autistas apresentam aumento de proteína zonulina na urina, lipopolissacarídeo na corrente sanguínea, uma endotoxina que modifica uma região do cérebro que regula as emoções e comportamentos sociais. Lipopolissacarídeos ainda podem provocar aumento de citocinas através de uma reação imunológica e inflamatória sistêmica elevando interleucinas que resultam em prejuízo na linguagem. Uma resposta neuroinflamatória foi encontrada no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com TEA, mostrando excesso de atividade microglial e de citocinas pró-inflamatórias (CHIDAMBARAM et al., 2020; RISTORI et al., 2019; FOWLIE; COHEN; MING, 2018).

### **3.3 Inflamação intestinal**

Estudos revelam que a existência de marcadores imunoinflamatórios está diretamente relacionada com a intensidade dos sintomas do TEA, o que mostra uma provável disfunção imunológica generalizada nesses pacientes. Crianças com TEA possuem quantidades aumentadas de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , células natural killer, interferon gama, autoanticorpos e redução de TGF- $\beta$ . A nível cerebral, há neuroinflamação por ativação da microglia (AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019). Quando a função da microglia não está normal, há uma alteração na produção de citocinas provocando uma redução dendrítica nos neurônios (MATTA; HILL-YARDIN; CRACK, 2019).

O humor, a cognição, a regulação da secreção, motilidade intestinal e percepção da dor são as principais funções da serotonina no organismo humano. A serotonina desempenha um papel imunomodulador ativando liberação de mediadores químicos da inflamação no intestino quando está aumentada. Cerca de 90% da

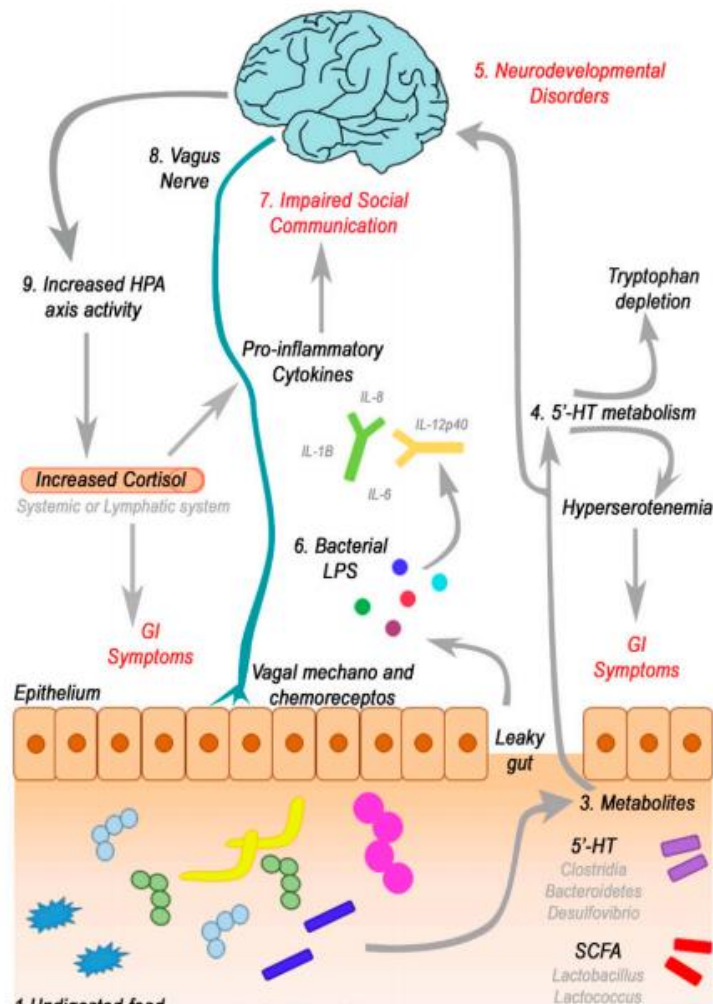
serotonina é produzida no trato gastrointestinal. O triptofano, seu precursor, tem como fonte a alimentação, e a síntese de serotonina ocorre no intestino e no cérebro. As células enterocromafins e mastócitos intestinais produzem a serotonina no intestino. Quando há inflamação na mucosa intestinal há aumento de produção de serotonina. Em decorrência disso, há mudança na motilidade e vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular. A inflamação intestinal causa carência de triptofano dietético no organismo tornando esse precursor de serotonina escasso no cérebro, por isso os níveis de serotonina cerebral caem provocando alterações de cognição e humor. Foi verificado em pacientes com autismo que a queda de triptofano leva a comportamentos autistas (CHIDAMBARAM et al., 2020;LEFTER et al., 2020).

Em modelos animais em que o TEA foi induzido por ácido valproico, houve uma redução de serotonina possivelmente atribuída a redução das células enterocromafins no intestino delgado devido a inflamação causada pelo ácido valproico (CHIDAMBARAM et al., 2020).



A Figura 3 sintetiza o que foi discutido até então. No item (1) alimento não digerido. No item (2) microbiota. O alimento não digerido em contato com uma microbiota em desequilíbrio leva a produção de metabólitos (3) que ultrapassam a barreira intestinal devido ao aumento da permeabilidade do epitélio intestinal e interferem no metabolismo da serotonina (4) causando uma depleção de triptofano ou uma hiperserotonemia que acaba desencadeando sintomas gastrointestinais e doenças neurodegenerativas (5). Lipopolissacarídeos de bactérias (6) também ultrapassam a barreira e provocam reações inflamatórias que também causam prejuízos na comunicação social (7). O nervo vago (8) liga o cérebro ao intestino. O aumento da atividade do eixo adrenal hipófise pituitária (HPA) (9) aumenta o cortisol que estimula o nervo vago e por via sistêmica ou sistema linfático contribui para o desencadeamento de sintomas gastrointestinais.

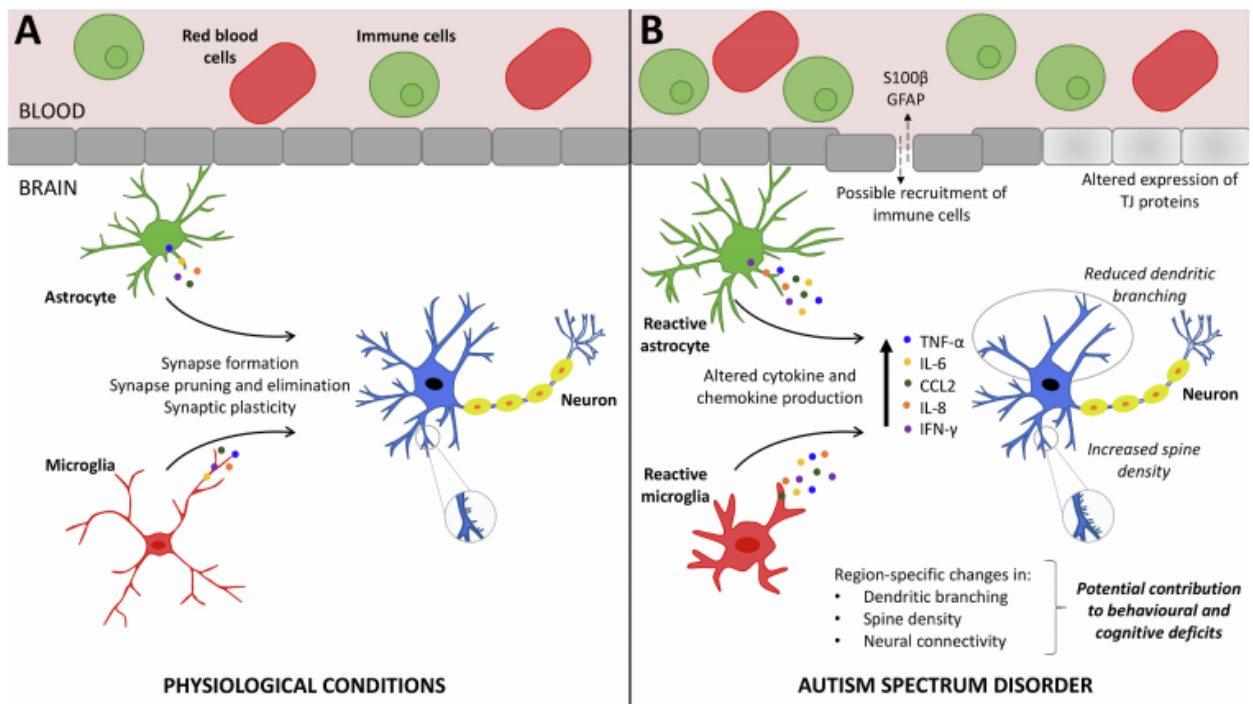
**Figura 3.** Papel do eixo intestino-cérebro na etiologia do TEA.



FONTE: Reproduzido de RISTORI et al. 2020

A Figura 4 faz uma comparação esquemática entre uma barreira hematoencefálica saudável e uma barreira hematoencefálica de um indivíduo autista. No lado “A” da figura pode-se ver os astrócitos e a microglia regulando a formação de sinapses por meio de liberação apropriada de citocinas e quimiocinas. No lado “B” pode-se ver um rompimento da barreira hematoencefálica possibilitando recrutamento de células imunes, provocando um aumento significativo de neuroinflamação e desencadeando alterações fenotípicas gliais e secreção alterada de citocinas e quimiocinas que reduzem as ramificações dendríticas.

**Figura 4.** Barreira hematoencefálica saudável x barreira hematoencefálica de um indivíduo autista



FONTE: Reproduzido de MATTA; HILL-YARDIN; CRACK, 2019

## 4. ESTUDOS RELACIONADOS ÀO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO AUTISMO

### 4.1 Modulação da microbiota

Sintomas gastrointestinais e comportamentais em TEA podem ser tratados com uma manipulação da microbiota intestinal, através da administração de pró-bióticos, podendo melhorar a comunicação e comportamentos estereotipados. Os pró-bióticos são microrganismos que são administrados como suplemento, com a intenção de compor e estabilizar a microbiota intestinal e propiciar melhora cognitiva em pacientes com autismo. Este tratamento, por modulação da microbiota intestinal, ainda não está bem esclarecido. O benéfico efeito dos probióticos e formulações probióticas com *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram demonstrados em modelos animais e em indivíduos autistas no alívio de distúrbios gastrointestinais, restaurando a barreira intestinal, modulando a microbiota intestinal e estimulando o sistema imunológico. A dinâmica complexa do eixo intestino-cérebro não é totalmente entendida, por isso, apesar de ser promissora essa nova abordagem terapêutica, as conclusões dos estudos ainda são discutíveis (LEFTER et al., 2020). Uma revisão de Li e Zhou et al. (2016) mostrou que dietas sem glúten ou sem caseína são adequadas para melhorar os sintomas comportamentais de TEA, porém em outros estudos essa dieta foi considerada ineficaz.

A terapia de transferência de microbiota em um ensaio clínico com 18 crianças com TEA, tem sido promissora para reequilibrar a flora intestinal, com um aumento na diversidade bacteriana e alívio de 80% dos sintomas gastrointestinais (incluindo constipação, diarreia, indigestão e dor abdominal) em 10 semanas de tratamento. Avaliações clínicas mostraram também uma melhora lenta, porém constante e sustentada durante 8 semanas (período de observação e acompanhamento) nos principais sintomas de TEA. Uma avaliação com os mesmos 18 pacientes após dois anos do tratamento, demonstrou que a maioria dos benefícios gastrointestinais se mantiveram e os sintomas de TEA melhoraram ainda mais. Trata-se de protocolo modificado de transferência de microbiota fecal, com administração crônica de microbiota humana padronizada, preparada com fezes de um indivíduo saudável como matéria prima. Terapias com probióticos ou transplantes de microbiota fecal estão em fase inicial, e requerem mais estudos com metodologias mais robustas, e

em amostras de grandes grupos para demonstrarem sua importância no tratamento de crianças com TEA (LEFTER et al., 2020; AZHARI; AZIZAN; ESPOSITO, 2019;CHIDAMBARAM et al., 2020;RISTORI et al., 2019).

A modulação intestinal através de pré-bióticos ou pró-bióticos tem sido mais comum. Os pré-bióticos são fibras que servem de alimento e favorecem o crescimento dos pró-bióticos. Os probióticos são de baixo risco e acessíveis, e podem ser usados como um tratamento eficaz e barato quando os antibióticos são ineficazes. Produtos probióticos podem ser liofilizados para serem adicionados aos alimentos. Deve-se observar que uma única cepa tem efeito específico, e tem ações diferentes quando usada individualmente ou em combinação. Em um estudo, o tratamento com pró-bióticos propiciou uma melhora de 88% na fala, linguagem, comunicação, sociabilidade, consciência sensorial, saúde cognitiva, física e comportamental. Outro estudo randomizado, duplo cego, usou crianças e adolescentes autistas, administrou probiótico e placebo e resultou em benefícios no comportamento destrutivo, antissocial, ansiedade e problemas de comunicação (CHIDAMBARAM et al., 2020;RISTORI et al., 2019;BERDING; DONOVAN, 2016; LI; ZHOU, 2016;SRIKANTHA; HASAN MOHAJERI, 2019).

## 5. PAPEL DO FARMACÊUTICO

O profissional farmacêutico necessita de um profundo conhecimento sobre doenças, novas pesquisas, novas evidências com constante atualização para que ele possa colaborar com a promoção da saúde, seja atuando como pesquisador, educador ou profissional da atenção farmacêutica na identificação, das causas, dos sintomas e dos tratamentos das doenças.

O farmacêutico, em sua ampla possibilidade de atuação e por possivelmente, ser o profissional de saúde mais acessível na comunidade, estando presente em farmácias e Unidades Básicas de Saúde (UBS), pode contribuir para a detecção precoce do transtorno do espectro autista identificando sintomas comuns do TEA e comportamentos específicos da doença o que ajudará no prognóstico.

O autismo pode ser evidenciado através de comportamentos comuns à doença, que pode em muitos casos, ser identificado pelo farmacêutico, levando a uma orientação quanto à necessidade de busca de um especialista para o correto diagnóstico. Para isso deve-se observar sintomas como recusa de contato físico e visual, não demonstrar interesse em se aproximar de pessoas, ficar isolado, não atender ao chamado, ausência de linguagem e expressões faciais, atraso na fala, quando falam não usam a primeira pessoa e dificuldade de reconhecer humor e ironia.

O farmacêutico pode ajudar o paciente gerenciando o tratamento, com monitoramento e acompanhamento da medicação prescrita pelo médico. Os medicamentos usados para o autismo tratam apenas os sintomas da doença. Os psicofármacos mais utilizados são das categorias: ansiolítico-sedativos, antidepressivos, estabilizadores de humor e antipsicóticos (ALMEIDA; LIMA; BARROS, 2019).

Como o transtorno do espectro autista é uma doença multifatorial, é necessário atendimento interdisciplinar e neste caso, destaco uma possível ação conjunta do farmacêutico e nutricionista para identificar, resolver e prevenir os sintomas alvos da patologia.

Tendo em vista que os medicamentos usados no autismo tratam apenas os sintomas da patologia, os probióticos podem ser usados associados, desta forma

podem reduzir o uso ou a dose dos fármacos ansiolíticos, sedativos, antidepressivos, estabilizadores de humor ou antipsicóticos, auxiliando na redução dos sintomas de uma forma mais segura e menos agressiva.

O farmacêutico tem respaldo legal para prescrever probióticos e enzimas para prevenção e recuperação da saúde, otimização do desempenho físico e mental e na complementação da farmacoterapia como forma de potencializar resultados clínicos de medicamentos, conforme descrito na resolução 661 de 2018 do Conselho Federal Farmacêutico, que “dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares e demais categorias de alimentos na farmácia comunitária, consultório farmacêutico e estabelecimentos comerciais de alimentos” (Acessado em 22/04/2021 em <https://www.cff.org.br>).

Devido as qualificações inerentes ao profissional farmacêutico, ele pode desempenhar um importante papel na prescrição de probióticos, junto ao nutricionista, pois pode agregar seu conhecimento sobre os medicamentos para melhorar o tratamento do paciente com TEA.

Pretendeu-se com esta revisão, ampliar o conhecimento teórico relacionado à influência do eixo intestino-cérebro ao TEA, para que no futuro seja possível estabelecer uma nova diretriz para a atenção farmacêutica no tratamento do paciente autista.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após esta revisão bibliográfica entendemos que uma microbiota intestinal saudável regula a integridade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica. As crianças com TEA possuem alterações na microbiota e desenvolvem distúrbios de barreira. Observa-se que a diversidade bacteriana está diretamente relacionada com a gravidade do comportamento autístico, devido ao desenvolvimento de uma inflamação de baixo grau, além disso, a atividade microbiana em desequilíbrio produz metabólitos inflamatórios e neurodegenerativos. O uso excessivo de antibióticos desencadeia, entre outros fatores, o desequilíbrio da microbiota. O estresse altera o sistema simpático e fragiliza o epitélio intestinal esses efeitos negativos refletem na função da microbiota. Alteração no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal também modifica a microbiota e resulta na elevação de cortisol e secreção de citocinas pró-inflamatórias. Há um aumento substancial de IgA que acaba agredindo a mucosa intestinal. Uma resposta inflamatória de Th17 em gestantes pode desencadear o fenótipo autista na prole. Ácido graxos de cadeia curta, ácido propiônico, produzidos por bactérias, modulam o SNC e provocam inflamação. A microbiota é capaz de produzir hormônios essenciais para o neurodesenvolvimento, e para a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro.

A hiperpermeabilidade intestinal permite que partículas e toxinas passem a barreira intestinal desencadeando inflamação levando a disbiose. O aumento da permeabilidade intestinal é uma característica comum em crianças autistas e ela provoca distúrbios gastrointestinais. Tanto a permeabilidade da barreira intestinal quanto a da barreira hematoencefálica dependem da microbiota, permitindo ou não que substâncias produzidas no intestino cheguem ao cérebro. A chegada de substâncias como os LPS e compostos neuroativos, podem provocar ativação da microglia e neuroinflamação, com redução dendrítica dos neurônios. A disfunção imunológica, que é comum em indivíduos com TEA, aumenta a intensidade dos sintomas da doença. A serotonina é um neurotransmissor imunomodulador quando a inflamação está ativa no intestino.

Com relação a modulação dos sintomas gastrointestinais e comportamentais em TEA, observou-se que alguns tratamentos tem sido testados, tais como a

manipulação da microbiota intestinal pela administração de probióticos, podendo melhorar a comunicação e comportamentos estereotipados do paciente autista. Além dos probióticos, um outro possível tratamento seria a terapia de transferência de microbiota, que pretende ser capaz de reequilibrar a microbiota intestinal e aliviar os sintomas gastrointestinais e comportamentais. Essa terapia ainda requer mais estudos robustos e de maior amostragem para comprovação efetiva de sua eficácia.



## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H. H. P.; LIMA, J. P. DE; BARROS, K. B. N. T. **Cuidado farmacêutico às crianças com transtorno do espectro autista (TEA): contribuições e desafios** Quixadá, CEEEDIC (Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica), , 2019.

AZHARI, A.; AZIZAN, F.; ESPOSITO, G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder. **Developmental Psychobiology**, v. 61, n. 5, p. 752–771, 2019.

BERDING, K.; DONOVAN, S. M. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. **Nutrition Reviews**, v. 74, n. 12, p. 723–736, 2016.

BJØRKLUND, G.; MEGUID, N. A.; DADAR, M.; PIVINA, L.; KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA, J.; JÓŻWIK-PRUSKA, J.; AASETH, J.; CHARTRAND, M. S.; WALY, M. I.; AL-FARSI, Y.; RAHMAN, MD. M.; PEN, J. J.; CHIRUMBOLO, S. Specialized Diet Therapies: Exploration for Improving Behavior in Autism Spectrum Disorder (ASD). **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 40, p. 6771–6786, 2020.

CHIDAMBARAM, S. B.; TULADHAR, S.; BHAT, A.; MAHALAKSHMI, A. M.; RAY, B.; ESSA, M. M.; BISHIR, M.; BOLLA, S. R.; NANJIAH, N. D.; GUILLEMIN, G. J.; QORONFLEH, M. W. Autism and Gut–Brain Axis: Role of Probiotics. **Advances in Neurobiology**, v. 24, p. 587–600, 2020.

ERSÖZ ALAN, B.; GÜLERMAN, F. The role of gut microbiota in Autism spectrum disorder. **Turk Psikiyatri Dergisi**, v. 30, n. 3, 2019.

FETISSOV, S. O.; AVERINA, O. V.; DANILENKO, V. N. Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder. **Nutrition**, v. 61, p. 43–48, 2019.

FOWLIE, G.; COHEN, N.; MING, X. The perturbation of microbiome and gut-brain axis in autism spectrum disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 10–12, 2018.

HALL, J. E. **Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica**. 13° ed. [s.l.] Guanabara Koogan Ltda., 2017.

JASKIW, G. E.; OBRENOVICH, M. E.; DONSKEY, C. J. The phenolic interactome and gut microbiota: opportunities and challenges in developing applications for schizophrenia and autism. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 5, p. 1471–1489, 2019.

LEFTER, R.; CIOBICA, A.; TIMOFTE, D.; STANCIU, C.; TRIFAN, A.. A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. **Medicina (Lithuania)**, v. 56, n. 1, 2020.

LI, Q.; ZHOU, J. M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. **Neuroscience**, v. 324, p. 131–139, 2016.

LY, V.; BOTTELIER, M.; HOEKSTRA, P. J.; ARIAS V., A.; BUITELAAR, J. K.; ROMMELSE, N. N.. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 26, n. 9, p. 1067–1079, 2017.

LYTE, M.; CRYAN, J. F. **Microbial endocrinology: The microbiota-brain-gut axis in health and disease**. [s.l.] Springer, 2014.

MATTA, S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 79, n. October 2018, p. 75–90, 2019.

NAREK ISRAELYAN, K. G. M. Serotonin as a Link Between the Gut-Brain-Microbiome Axis in Autism Spectrum Disorders. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 12, p. 139–148, 2016.

NORTON, N. S. Netter Atlas de anatomia da cabeça e pescoço. In: [s.l.: s.n.].

PULIKKAN, J.; MAZUMDER, A.; GRACE, T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1178, n. January 2019, p. v–vi, 2019.

RISTORI, M. V.; QUAGLIARIELLO, A.; REDDEL, S.; IANIRO, G.; VICARI, S.; GASBARRINI, A.; PUTIGNANI, L.. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 1–21, 2019.

SENA, T. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações**. [s.l.: s.n.]. v. 11

SRIKANTHA, P.; HASAN MOHAJERI, M. The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 14–19, 2019.