CAPÍTULO 39

DISFUNÇÃO DO EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c39](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c39)

**Elany Maria Ferreira Portela¹, Amanda Inocência Rosa², Henrique Caixeta Rocha³,
Ingrid Yumi Ribeiro Yamanaka⁴, Isadora Andrade Fonseca Moreira⁵, Maria Isabel
Fortunato Cavalcante⁶, Mariana Xavier Mendes⁷, Renato Philipe de Sousa⁸.**

¹Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), elanyportela@gmail.com

²Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), amaanda.rosa_@hotmail.com

³Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), henriquecaixeta99@hotmail.com

⁴Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), ingridyumi@hotmail.com

⁵Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), isadoraandrdefm@gmail.com

⁶Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), mfortunatocavalcante@gmail.com

⁷Discente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), marianaxm6@gmail.com

⁸Docente do Centro Universitário Atenas (Uniatenas), r_marcciano@hotmail.com

Resumo

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) causa alterações de linguagem, socialização e de comportamento. A etiologia do TEA ainda é uma incógnita, mas, visto que, entre 40% e 60% dos indivíduos com TEA apresentam alterações gastrointestinais, surgiu a hipótese de haver uma relação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o TEA. **Objetivo:** Analisar a relação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o TEA. **Método:** Revisão integrativa da literatura, com busca nas bases de dados MEDLINE e LILACS, utilizando os descritores “Gastrointestinal Microbiome” e “Autism Spectrum Disorder”, incluiu-se artigos originais e revisionais publicados entre 2015 e 2021, sem restrição de idioma. Foram excluídos estudos com modelos experimentais. A busca resultou em 130 artigos e após a leitura completa 12 foram selecionados, os quais apresentaram maior relevância ao objetivo proposto. **Resultados:** Os indivíduos com TEA apresentam alterações em sua composição microbiana e na microbiota intestinal, possuindo também alterações metabólicas. A microbiota alterada pode agir modulando as diferentes alterações dos linfócitos T ou produzindo substâncias que induzem alterações comportamentais. Essas alterações são possíveis devido à comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro, através do sistema nervoso autônomo, nervo vago e

sistema entérico. **Conclusões:** Os indivíduos com TEA apresentam microbiota diferente dos indivíduos saudáveis, por isso possuem maior nível de inflamação intestinal o que promove os sintomas do TEA, desse modo os profissionais da saúde já recomendam uma alimentação específica para os indivíduos com TEA. Contudo, ainda são necessários mais estudos sobre a relação da disbiose intestinal com o TEA, pois os trabalhos existentes não possuem dados suficientes para explicar essa relação de forma completa.

Palavras-chave: Microbioma Gastrointestinal; Transtorno do Espectro Autista; Seletividade Alimentar.

Área Temática: Ciências da Saúde

E-mail do autor principal: elanyportela@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O autismo, cientificamente conhecido como Transtorno do Espectro Autista (TEA), é uma disfunção neurobiológica global do desenvolvimento que tem como consequências alterações qualitativas na linguagem, na socialização e no comportamento do indivíduo. A etiologia do autismo é variada e, majoritariamente, o mecanismo patológico subjacente é uma incógnita. O diagnóstico do autismo é clínico e fundamenta-se na análise comportamental e na entrevista clínica (REGO, 2012). De acordo com a etimologia da palavra, “autos” significa “próprio” e “ismo” diz respeito à uma orientação ou estado, sendo assim, a própria denominação “autismo” corresponde a um achado clínico importante do espectro, uma vez que o indivíduo desenvolve hábitos reclusos e antissociais (ONZI, 2015).

Tendo em vista que o TEA não possui cura, tratamentos alternativos buscam amenizar o déficit de cada indivíduo acometido, objetivando maior inserção dos mesmos em tarefas cotidianas junto a familiares e amigos. Quando se estuda a população que apresenta TEA, o eixo microbiota-intestino-cérebro é importante de ser analisado, uma vez que de 40 a 60% dos autistas apresentam distúrbios gastrointestinais, que se enquadram em perturbações do espectro do Autismo (ALBUQUERQUE, 2021). O Trato Gastrointestinal (TGI) é um órgão estéril, colonizado por microrganismos logo após o parto, conhecidos como microbiota. A microbiota é um ecossistema formado principalmente por bactérias anaeróbias, que se consolidam no TGI até os primeiros dois anos de vida, garantindo ações antibacterianas e imunomodulatórias no organismo do hospedeiro. As probióticas (bifidobactérias e lactobacilos), por exemplo, quando presentes em quantidades recomendadas, proporcionam aumento da permeabilidade intestinal, recuperação da mucosa após antibioticoterapia e proteção contra a invasão de agentes patógenos. Portanto, essa relevante colonização é alvo de estudos direcionados ao tratamento e

à prevenção de certas patologias, como o TEA (PAIXÃO, 2016).

Pesquisas científicas mostram que modificações na microbiota (disbiose) podem gerar déficits no desenvolvimento (ALBUQUERQUE, 2021). O eixo microbiota-intestino-cérebro faz referência às interações presentes entre o sistema gastrointestinal, o sistema nervoso e os microorganismos que habitam o trato gastrointestinal. Um estudo realizado em roedores, chamado de “Germ-free” mostrou que a ausência de microrganismos intestinais faz com que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) se desenvolva anormalmente. Diante desse cenário, pesquisas avaliam que distúrbios no eixo microbiota-intestino-cérebro são uma causa direta para os transtornos presentes no espectro autista (SOARES, 2017).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar a relação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o transtorno do espectro autista, diante da literatura disponível, buscando compreender o impacto dessa relação na etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento do TEA.

2. MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizado através de busca nas bases de dados MEDLINE e LILACS, utilizando os descritores “Gastrointestinal Microbiome” e “Autism Spectrum Disorder”, correspondentes à classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Definiu-se como critérios de inclusão artigos do tipo ensaio clínico, metanálise e revisão de literatura, publicados nos entre 2015 e 2021 sem restrições de idioma, foram excluídos artigos com modelos experimentais. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram encontrados 130 artigos, sendo 127 no MEDLINE e 3 no LILACS, através da leitura completa destes, selecionou-se 12 artigos, os quais demonstraram conteúdo com relevância ao objetivo do trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos previamente selecionados neste trabalho, conforme critérios de inclusão, estão apresentados na tabela 1, bem como os distúrbios gastrointestinais analisados.

Tabela 1. Trabalhos Selecionados e Alterações Gastrointestinais Analisadas

Autor(es)	Ano	Título	Tipo de Estudo	Distúrbios Analisados
-----------	-----	--------	----------------	-----------------------

AZHARI, A; AZIZAN, F; ESPOSITO, G.	2018	A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder	Revisão Sistemática	Alteração da microbiota intestinal e aumento da inflamação intestinal.
DING, X. <i>et al.</i>	2020	Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders.	Ensaio Clínico	Alterações da diversidade microbiana e da composição da microbiota, alterações no metabolismo da galactose, atividade da glicosiltransferase, metabolismo da glutatona e resistência ao antifolato.
FATTORUSSO <i>et al.</i>	2019	Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota	Revisão de Literatura	Diarreia, constipação, vômitos, problemas de alimentação, refluxo e dor abdominal.
GROCHOWSKA, WOJNAR, RADWOSKI	2018	The gut microbiota in neuropsychiatric disorders	Revisão de Literatura	Inflamação intestinal e alteração da barreira intestinal.
KEIGHTLEY, KOLOSKI, TALLEY	2015	Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes	Revisão de Literatura	Alteração gastrointestinal associada ao sofrimento psicológico (ansiedade, depressão e estresse).
KONG <i>et al.</i>	2021	Altered Autonomic Functions and Gut Microbiome in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): implications for assisting asd screening and diagnosis.	Coorte	Relação entre disbiose intestinal e alterações psiquiátricas.
LASHERAS	2020	Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: evidence for functional gastrointestinal disorders	Revisão de Literatura	Mudanças na diversidade do microbioma intestinal.
LEFTER <i>et al.</i>	2019	A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder	Revisão de Literatura	Dor abdominal, constipação e diarreia.
PETRELLI, PUCCI, BEZZI	2016	Astrocytes and Microglia and Their Potential Link with Autism Spectrum Disorders.	Revisão de Literatura	Déficits nas funções das células gliais.
SAURMAN, MARGOLIS, LUNA	2020	Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder	Revisão de Literatura	Alterações de microbiota e microbioma intestinal, problemas de motilidade intestinal e inflamação gastrointestinal.
YANG <i>et al.</i>	2020	Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review	Revisão Sistemática	Diarreia, constipação e dor abdominal.
ZOU <i>et al.</i>	2020	Dysbiosis of Gut Fungal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders	Ensaio Clínico	Absorção de carboidratos e de minerais reduzida e disbiose imunológica.

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um grupo de transtornos do

desenvolvimento nervoso com comportamentos de padrão repetitivo, estereotipados e com características sociais e comunicativas afetadas. A patogênese para o TEA ainda não é clara, mas parece estar associada a complicações nas interações gene-ambiente sendo os homens os mais acometidos. Entre as várias patologias apresentadas pelo paciente com espectro autista, destacam-se as disfunções gastrointestinais (GI), sendo elas bastante comuns, além de apresentarem alta prevalência e direta relação com a gravidade dos sintomas. Muitos pacientes com TEA apresentam sintomas GI como diarreia, constipação e dor intestinal, reafirmando a estreita relação entre a doença e o microbioma intestinal (YANG *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020).

O questionamento da relação entre os TEA e o microbioma intestinal foi feito pela primeira vez com o surgimento de casos clínicos de crianças que desenvolveram TEA regressivo após exposição repetida a antibióticos para otite média crônica. Além disso, esse subgrupo também desenvolveu diarreia crônica após a administração de antibióticos, que foi rapidamente seguida de perda de habilidades sociais e perda de linguagem. A primeira hipótese foi feita por Ellen Bolte, mãe de uma criança com TEA regressivo, e sugeria que bactérias anaeróbias, como Clostridiales, possuíam capacidade de produzir neurotoxinas. A mãe também relatou melhora nos sintomas de TEA quando seu filho recebeu antibióticos adicionais destinados à erradicação de Clostridiales. A noção de que esta bactéria poderia ser um fator associado ao TEA estabeleceu a base para o primeiro ensaio clínico aberto de vancomicina – medicamento usado para tratar Clostridia em crianças com TEA regressivo (SAURMAN, MARGOLIS, LUNA, 2020).

A microbiota intestinal apresenta potencial para influenciar a função e o comportamento cerebrais através do “eixo microbiota-intestino-cérebro”, apresentando comunicação bidirecional, incluindo o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso autônomo (SNA), o sistema nervoso entérico (SNE) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Além disso, a microbiota expõe relações importantes com o sistema imunológico, sendo que, a alteração da resposta imune pode modificar sua composição, resultando, possivelmente, na disfunção comportamental e intestinal no TEA (YANG *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020).

Os sintomas autistas podem ser, em partes, afetados por metabólitos microbianos e suas interações com as vias neuroendócrinas do paciente através do nervo vago, que faz interface com o sistema nervoso parassimpático (SNP). Há evidências científicas suficientes que provam que a microbiota intestinal difere entre indivíduos com TEA e indivíduos controles saudáveis. Crianças com autismo apresentaram maior riqueza em *Roseburia* e *Candida sp.* e menor abundância de *Dialister*, *Bilophila*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Coprococcus* e *Prevotella sp.* A exemplo da abundância de certos fungos no intestino de pacientes com TEA, foram detectados

sintomas relacionados à presença de *Candida* sp., sendo que em excesso, essa libera amônia e toxinas, diminuindo a absorção de carboidratos e de minerais, o que pode levar ao comportamento autista (ZOU *et al.*, 2020; KONG *et al.*, 2021).

Pesquisadores observaram a presença de desregulações imunológicas no TEA, verificando alterações nas citocinas circulantes e cerebrais, nas quimiocinas e em outros fatores de inflamação, além de verificar a distribuição anormal de outros tipos de leucócitos. Citocinas inflamatórias como interferon ($\text{INF } \gamma$), $\text{IL-1}\beta$, IL-6, IL-12, fator de necrose tumoral ($\text{TNF}\alpha$) podem estar associadas à gravidade dos sintomas nos pacientes, além do que níveis aumentados de algumas quimiocinas (CCL-2 e CCL-5) estiveram associados a comportamentos aberrantes e desenvolvimento mais prejudicado (PETRELLI, PUCCI, BEZZI, 2016).

Várias são as respostas imunes que podem ser observadas nos pacientes com TEA, sendo que algumas delas estão diretamente relacionadas com a microbiota intestinal como a supressão ou ativação da resposta imune no hospedeiro e a degradação da barreira intestinal, resultando em aumento no trânsito bacteriano. A microbiota pode agir modulando a diferenciação dos diferentes tipos de linfócito T, promover a produção de IL-17 pró-inflamatória no intestino e restringir a resposta das células T auxiliares e aumentar o nível das células T reguladoras produtoras de IL-10. Em aspectos gerais, a simbiose entre microbiota intestinal e sistema imune promove a homeostase normal na vida do hospedeiro, enquanto a perturbação do equilíbrio pode ocasionar disfunção imunológica (AZHARI, AZIZAN, ESPOSITO, 2018; YANG *et al.*, 2020).

Há duas rotas neuroanatômicas conhecidas por enviar sinais do intestino para o cérebro, uma delas é o sistema nervoso autônomo e o nervo vago, a outra rota é o sistema nervoso entérico. Em relação a estas vias, algumas alterações anatômicas foram encontradas nos cérebros de indivíduos autistas, como o funcionamento gabaérgico prejudicado e um aumento da ativação de células microgliais, além de menor quantidade de células de purkinje no cerebelo (LASHERAS, 2020).

A composição da microbiota afeta o desenvolvimento celular nervoso desde o embrião até a idade adulta. Os efeitos são percebidos através da diferenciação das células tronco neurais, da migração e projeção de neurônios imaturos, do crescimento de axônios e de dendritos e na formação de sinapses. Quando há irritação ou lesão do tecido cerebral, micróglia e astrócitos são ativados, respectivamente, liberando citocinas inflamatórias, podendo interferir diretamente na resposta neuroimune. Além disso, as bactérias da flora intestinal podem, direta ou indiretamente produzir neurotransmissores (NT), sendo que, alterações nessa microbiota podem ocasionar em desregulação de NT no sistema periférico e em distúrbios do

neurodesenvolvimento (YANG *et al.*, 2020).

Bactérias benéficas como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacilo* foram encontradas produzindo NT como dopamina, norepinefrina, serotonina, ácido-4-aminobutírico (GABA), acetilcolina e histamina, havendo evidências entre *Lactobacillus* e a modulação dos níveis serotoninérgicos e dopaminérgicos no cérebro, influenciando o desenvolver inicial do cérebro. Após tais indícios, é possível afirmar que desordens microbianas no intestino afetam o neurocomportamento e o funcionamento intestinal no TEA. Metabólitos microbianos intestinais resultantes de desordens foram encontrados no microbioma de pacientes com TEA (ácidos graxos de cadeia curta, para-cresol, dimetilamina, hipúrico e fenilacetilglutamina), sendo esses, indutores do comportamento característico da patologia, além de afetar o sistema imune e neural dos portadores (KEIGHTLEY, KOLOSKI, TALLEY, 2015).

O estudo de DING *et al.*, coletou amostras fecais de 127 crianças entre 2 e 7 anos de idade, dessas 77 possuem TEA e 50 são saudáveis. O resultado foi que as crianças com TEA possuem alterações da diversidade microbiana e da composição da microbiota, houve um aumento expressivo de *Lachnospiraceae*, *Clostridiales*, *Erysipelotrichaceae*, *Dorea*, *Collinsella*, e *Lachnoclostridium*, enquanto que *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Parasutterella*, e *Paraprevotella* foram significativamente menores no grupo com TEA. Ademais, identificou-se que o microbioma intestinal está associado à gravidade dos sintomas da doença, houve maior abundância de *Lachnospiraceae* em crianças com TEA grave e menor abundância em crianças saudáveis. Também foram identificados, no grupo com TEA, alterações no metabolismo da galactose, atividade da glicosiltransferase, metabolismo da glutatona e resistência ao antifolato (DING *et al.*, 2020).

A disbiose pode acarretar em inflamação, o que altera a barreira do intestino, caso a pessoa tenha o TEA, será mais suscetível a essa lesão. Esse processo pode proporcionar e a invasão do organismo por microorganismos, metabólitos intestinais, toxinas, como por exemplo o lipopolissacarídeo. Através disso, marcadores pró-inflamatórios podem aumentar na corrente sanguínea e agir no sistema nervoso central, influenciando no TEA (GROCHOWSKA, WOJNAR, RADWOSKI, 2018; FATTORUSSO *et al.*, 2019). A alteração no trato gastrointestinal pode atuar como fator de risco para quem já é predisposto ao TEA, também pode acarretar em sinais e sintomas clínicos, ou a ampliação destes, como irritabilidade, agressividade, ansiedade, distúrbios no sono, estereotípias, isolamento social, hiperatividade (GROCHOWSKA, WOJNAR, RADKOWSKI, 2018; FATTORUSSO *et al.*, 2019; LEFTER *et al.*, 2019).

É notável que há vínculo entre alterações do sistema imune, exacerbação de marcadores

inflamatórios e os sintomas do TEA, esse processo é demonstrando em alterações na microbiota intestinal, a qual é influenciada pelo sexo, idade, genética, fatores ambientais, inclusive pela dieta, que se for a base de carboidrato pode aumentar a taxa de inflamação do trato gastrointestinal (GROCHOWSKA, WOJNAR, RADKOWSKI, 2018). Diante disso, produtos como ácido propiônico, ácido acético e ácido butírico, os quais se resultam de carboidratos não digeridos totalmente, podem se demonstrar em níveis elevados em pessoas com TEA (AZHARI, AZIZAN, ESPOSITO, 2018; FATTORUSSO *et al.*, 2019).

4. CONCLUSÃO

Entende-se, a partir do presente estudo, que pessoas portadoras do espectro autista possuem microbiota diferente dos demais indivíduos. Isso se deve ao fato de que entre as várias patologias que esse paciente apresenta, destaca-se justamente as disfunções gastrointestinais, o que eleva a probabilidade de haver uma correlação superior a das pessoas que não possuem o transtorno do espectro autista entre os eixos nervoso, gastrointestinal e endócrino. Assim, acredita-se que alterações fisiológicas no funcionamento da pessoa com TEA podem aumentar o nível de inflamação intestinal, o que pode ser transmitido ao sistema nervoso e agravar o quadro clínico do paciente. Desse modo, vários profissionais de saúde já recomendam uma alimentação mais equilibrada para quem possui TEA, evitando que citocinas pró-inflamatórias sejam sintetizadas no organismo do paciente. No entanto, ainda faltam mais estudos que comprovem essa hipótese, pois os que já existem ainda possuem deficiência de dados para detalhar completamente o mecanismo dessa relação.

5. REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, JB; MARTINS, DR; MARTINS, OC; GOMES, VMO; BORGES, FM. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL. **Anais do I Congresso Nacional de Microbiologia Clínica On-Line**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 13-13, 14 jun. 2021. Revista Multidisciplinar em Saúde. <http://dx.doi.org/10.51161/rem/1170>.

AZHARI, A; AZIZAN, F; ESPOSITO, G. A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder. **Developmental Psychobiology**, [S.L.], v. 61, n. 5, p. 752-771, 6 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.21803>.

DING, X; XU, Y; ZHANG, X; ZHANG, L; DUAN, G; SONG, C; LI, Z; YANG, Y; WANG, Y; WANG, X. Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 129, p. 149-159, out. 2020. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.032>.

FATTORUSSO, A; GENOVA, L; DELL'ISOLA, G; MENCARONI, E; ESPOSITO, S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. **Nutrients**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 521, 28 fev. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11030521>.

GROCHOWSKA, M; WOJNAR, M; RADKOWSKI, M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 69-81, 2018. Exeley, Inc.. <http://dx.doi.org/10.21307/ane-2018-008>.

KEIGHTLEY, PC; KOLOSKI, NA; TALLEY, NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. **Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 207-214, 20 fev. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867415569801>.

KONG, X; LIU, J; LIU, K; KOH, M; TIAN, R; HOBBIE, C; FONG, M; CHEN, Q; ZHAO, M; BUDJAN, C. Altered Autonomic Functions and Gut Microbiome in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): implications for assisting asd screening and diagnosis. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 144-157, 14 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-020-04524-1>.

LASHERAS, I.; SERAL, P.; LATORRE, E.; BARROSO, E.; GRACIA-GARCÍA, P.; SANTABÁRBARA, J.. Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: evidence for functional gastrointestinal disorders. **Asian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 47, p. 101874, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101874>.

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**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 11, 27 dez. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56010011>.

ONZI, FZ; GOMES, RF. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E REABILITAÇÃO. **Revista Caderno Pedagógico**, [S.L.], v. 12, n. 3, dez. 2015. ISSN 1983-0882.

PAIXÃO, LA; CASTRO, FFS. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

PETRELLI, F; PUCCI, L; BEZZI, P. Astrocytes and Microglia and Their Potential Link with Autism Spectrum Disorders. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, [S.L.], v. 10, n. 21, p. 1-1, 12 fev. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2016.00021>.

REGO, SWSE. **Autismo: fisiopatologia e biomarcadores**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

SAURMAN, V; MARGOLIS, KG.; LUNA, RA. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. **Digestive Diseases And Sciences**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 818-828, 13 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06133-5>.

SOARES, RA. **Influência da Microbiota Intestinal nas Perturbações do Espectro do Autismo**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

YANG, J; FU, X; LIAO, X; LI, Y. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review. **Psychiatry Research**, [S.L.], v. 293, p. 113471, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113471>.

ZOU, R; WANG, Y; DUAN, M; GUO, M; ZHANG, Q; ZHENG, H. Dysbiosis of Gut Fungal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 267-275, 23 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-020-04543-y>.