

CORRELAÇÃO DO MICROBIOMA INTESTINAL E DISBIOSE EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

CORRELATION OF THE INTESTINAL MICROBIOME IN DYSBIOSES INVOLVING PATIENTS WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

CORRELACIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL Y DISBIOSIS EN PACIENTES CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Beatriz Fernandes Maia¹

Olívia Paz dos Anjos²

Maria do Socorro Francisco de Oliveira³

Anna Maly de Leão Neves Eduardo⁴

Gregório Otto Bento de Oliveira⁵

Axell Donelli Leopoldino Lima⁶

Ikaro Alves de Andrade⁷

RESUMO: **Objetivo:** compreender a correlação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento de disbioses em pacientes com TEA. **Revisão de Literatura:** TEA é uma abreviação de transtorno do espectro autista e é uma alteração neurológica que influencia na comunicação, comportamento e interesses/atividades, não sendo encontradas causas definidas para essa condição, podendo ter seu diagnóstico na primeira idade. Estudos indicam que existe uma correlação da alteração da microbiota no TEA por meio da disbiose intestinal que indivíduos com autismo podem manifestar desarmonia na microbiota intestinal em comparação com indivíduos sem diagnóstico de autismo. Há a suposição de que o TEA pode se desenvolver de qualquer perturbação que altere o equilíbrio do eixo-microbiota-intestino-cérebro e a falha de uma única parte desse mecanismo pode impactar eventualmente qualquer junção da cadeia. **Considerações finais:** Os estudos não informam nenhum tratamento farmacológico comprobatórios que solucionasse o aspecto do TEA, porém, os sintomas foram amenizados quando um antibiótico foi administrado para tratamento de uma inflamação intestinal, e foi observado que diversos déficits comportamentais e comunicativos obtiveram uma melhoria significativa, porém, após a interrupção do esquema terapêutico, os sintomas regressaram.

4569

Palavras-chave: Microbiota. Autismo. Bactérias. Antibiótico. Intestino.

¹ Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

² Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

³ Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

⁴ Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde (Universidade de Brasília - UnB). Bacharel em Farmácia (Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS). Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

⁵ Especialista em Farmacologia Clínica (Anhanguera Educacional). Bacharel em Farmácia (Universidade Paulista UNIP - UNIP). Docente da Faculdade Anhanguera de Brasília.

⁶ Mestre em Metodologias para o Ensino de Linguagens e Suas Tecnologias (Universidade Norte do Paraná - UNOPAR). Bacharel em Farmácia (Faculdade Anhanguera de Brasília - FAB). Coordenador do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

⁷ Mestre em Biologia Microbiana (Universidade de Brasília - UnB). Ba charel em Biomedicina (Faculdade Anhanguera de Anápolis - FAA).Docente nos cursos de Biomedicina e Farmácia do Centro Universitário UniLS.

ABSTRACT: Objective: understand the correlation between the intestinal microbiome and the development of dysbiosis in patients with ASD. **Literature Review:** ASD is an abbreviation for autism spectrum disorder and is a neurological change that influences communication, behavior and interests/activities. No defined causes have been found for this condition, and it can be diagnosed at an early age. Studies indicate that there is a correlation between the alteration of the microbiota in ASD through intestinal dysbiosis and that individuals with autism can manifest disharmony in the intestinal microbiota compared to individuals without a diagnosis of autism. There is the assumption that ASD can develop from any disturbance that alters the balance of the microbiota-gut-brain axis and the failure of a single part of this mechanism can eventually impact any junction in the chain. **Final considerations:** The studies do not report any proven pharmacological treatment that resolved the aspect of ASD, however, the symptoms were alleviated when an antibiotic was administered to treat intestinal inflammation, and it was observed that several behavioral and communicative deficits obtained a significant improvement, however, after interrupting the therapeutic regimen, the symptoms returned.

Keywords: Microbiota. Autism. Bacteria. Antibiotic. Intestine.

RESUMEN: Objetivo: comprender la correlación entre el microbioma intestinal y el desarrollo de disbiosis en pacientes con TEA. **Revisión de la literatura:** TEA es una abreviatura de trastorno del espectro autista y es un cambio neurológico que influye en la comunicación, el comportamiento y los intereses/actividades, no se han encontrado causas definidas para esta condición y puede diagnosticarse a una edad temprana. Los estudios indican que existe una correlación entre la alteración de la microbiota en los TEA a través de la disbiosis intestinal y que los individuos con autismo pueden manifestar falta de armonía en la microbiota intestinal en comparación con los individuos sin un diagnóstico de autismo. Se supone que el TEA puede desarrollarse a partir de cualquier alteración que altere el equilibrio del eje microbiota-intestino-cerebro y que el fallo de una sola parte de este mecanismo puede eventualmente afectar cualquier unión de la cadena. **Consideraciones finales:** Los estudios no reportan ningún tratamiento farmacológico probado que resolviera el aspecto del TEA, sin embargo, los síntomas se aliviaron cuando se administró un antibiótico para tratar la inflamación intestinal, y se observó que varios déficits conductuales y comunicativos obtuvieron una mejoría significativa. sin embargo, luego de interrumpir el régimen terapéutico, los síntomas regresaron.

4570

Palabras clave: Microbiota. Autismo. Bacterias. Antibiótico. Intestino.

I. INTRODUÇÃO

A associação entre a microbiota intestinal e as características fisiopatológicas do transtorno do espectro autismo (TEA), é constantemente alvo de pesquisas nos últimos anos. Mudanças na composição deste conjunto de microrganismos e seus metabólitos são frequentemente observados em humanos animais com TEA (DENG et al.,2022). O TEA corresponde a um transtorno que envolve o desenvolvimento neurológico, caracterizado por prejuízos na interação social, bem como comportamentos estereotipados e repetitivos (JONES et al., 2022). Até o momento, a etiologia do TEA permanece parcialmente

desconhecida, embora seja globalmente considerada uma condição multifatorial com forte componente genético (SETTANNI et al., 2021).

As características clínicas do TEA geralmente aparecem no início da infância e são diagnosticados antes dos 3 anos de idade na maioria dos casos. De forma que pode-se observar alterações na interação social e na comunicação, bem como interesses restritos e comportamentos repetitivos (LIU et al., 2022). Além de elementos psicoemocionais, pacientes com TEA podem apresentar alterações no microbioma intestinal, em decorrência de fatores como comorbidades, deficiência intelectual, insônia, distúrbios neurológicos, comprometimentos metabólicos, ansiedade, epilepsia e distúrbios no trato gastrointestinal (TGI) (CHEN et al., 2021; ANDRIOAIE et al., 2022).

Em relação aos sintomas gastrointestinais atrelados ao autismo, a disbiose intestinal é o quadro com maior prevalência. Os indivíduos frequentemente relatam diarreia moderada e grave, constipação, assim como dor abdominal e aumento da impermeabilidade intestinal (FATTORUSSO et al., 2019; IGLESIAS-VÁZQUEZ et al., 2021). Atrelado a tais questões, sabe-se que existem múltiplas vias de sinalização bioquímica que acontecem entre o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema nervoso central (SNC), dessa forma, existem questionamentos que permeiam o eixo intestino-cérebro-microbiota, e um destes e a correlação com o TEA (TANIYA et al., 2022).

4571

O objetivo deste estudo é compreender a correlação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento de disbioses em pacientes com TEA.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Microbiota e microbioma intestinal

A microbiota intestinal é caracterizada como o agrupamento de todos os microorganismos identificados no TGI. As principais funções atreladas a este componente abrangem a digestão de alimentos, proteção contra patógenos, auxílio no controle de crescimento e diferenciação de células intestinais (YOO et al., 2020). As bactérias são os membros mais representativos da comunidade de microorganismos intestinais, uma vez que são estimadas em aproximadamente 10^{13} células em todo o corpo, com uma proporção de células bacterianas para humanas de 1:1 aproximadamente (SETTANNI et al., 2021; TILG et al., 2021).

A formação da composição microbiana no TGI começa na fase pré-natal, no contato com líquido amniótico, placenta, mecônio, e no sangue presente no cordão umbilical. Após o

nascimento ocorre uma instabilidade inicial na população que reside no intestino, com baixa diversidade microbiana e prevalência de *Proteobacteria*, tem-se a substituição progressiva pela dominância de outros filos, como *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, juntamente com *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* (MCCOY; BURKHARD; GEUKING, 2019; DIAS et al., 2020)

Outro papel atrelado aos microrganismos dispostos no intestino corresponde na participação da síntese de determinadas vitaminas como K, e as do complexo B, como a biotina, cobalamina, folatos, ácidos nicotínicos e pantotênico, piridoxina, riboflavina e tiamina. Após o processo de síntese, estas são absorvidas pelo intestino grosso, desempenhando então, um papel essencial como coenzimas no metabolismo (PHAM et al., 2021).

A disbiose intestinal afeta a composição e ação da microbiota, o que ocasiona prejuízos à saúde do indivíduo (CHEN et al., 2021). A disbiose intestinal pode ser induzida por fatores genéticos e ambientais, dieta, doença, estresse e idade; e desencadear a destruição da mucosa intestinal e proporcionar a dispersão de moléculas microbianas, como o lipopolissacarídeo (LPS) no sangue. Tal fenômeno pode ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e desencadear uma inflamação sistêmica e prejuízos na funcionalidade do SNC (DAS; NAIR, 2019; SRIKANTHA; MOHAJERI, 2019; LIU et al., 2022).

2.1.1 TEA e aspectos microbiológicos

O TEA é determinado como um transtorno desuniforme e complexo, caracterizado por comportamentos estereotipados e déficits de sociabilidade e nas interações sociais (LIU et al., 2022; FUJISHIRO et al., 2023). Evidências sugerem que fatores genéticos, como anormalidades cromossômicas e fatores ambientais, como dieta e estresse, estão envolvidos na patogênese e avanço do TEA (TANIYA et al., 2022).

Indivíduos que apresentam o espectro podem apresentar outros sintomas, como deficiência intelectual, e a dificuldade alimentar. A última, em especial, interfere nas funcionalidades do trato gastrointestinal e ocasiona constipação, dores abdominais, gases, diarreia e vômitos, e complicações no sono e alimentação (SRIKANTHA; MOHAJERI, 2019; DING et al., 2021).

Mediante recentes estudos, há uma construção de pensamento em que estipula-se uma correlação entre os sintomas gastrointestinais e as aparições clínicas do TEA, ou seja, os sinais e sintomas de psicoemocionais são relativamente acentuados em indivíduos autistas que

também possuem distúrbios gastrointestinais (ALMEIDA et al., 2020; IGLESIAS-VÁZQUEZ et al., 2021; ANDRIOAIE et al., 2022). Neste contexto, o eixo microbiota-intestino-cérebro, tem sua regulação influenciada em parte pela porção microbiana (YOO et al., 2020; TANIYA et al., 2022).

As alterações na microbiota intestinal podem estimular desde alterações gastrointestinais até neuropsiquiátricos. Indivíduos autistas podem apresentar disbiose correlacionada ao tipo e quantidades relativamente maiores de bactérias intestinais, se comparadas aos indivíduos que não apresentam TEA (neurotípicos). Um dos motivos subjacentes as ligações entre o autismo e o intestino é o acréscimo da permeabilidade do TGI de indivíduos com autismo, conhecido como “intestino permeável” (XU et al., 2019; LIU et al., 2022; MEHRA et al., 2023).

A interligação entre as atividades microbianas, cerebrais e intestinais é conhecida como eixo-microbiota-intestino-cérebro, que atua na estabilidade da homeostase orgânica (LIU et al., 2022). Dentro do eixo intestino-microbiota as comunicações acontecem por meio do sistema nervoso autônomo (SNA), sistema nervoso entérico (SNE), neurotransmissores e respostas imunes. No intestino os neurotransmissores que são produzidos influenciam em nossas emoções e assim regulam o eixo-intestino-cérebro. Por exemplo, cerca de 90 % da serotonina é produzida no intestino (STASI; SADALLA; MILANI, 2019; TANIYA et al., 2022).

4573

Uma das vertentes dos estudos neurobiológicos estipula que o TEA pode se desenvolver a partir de qualquer perturbação no equilíbrio do eixo microbiota-intestino-cérebro, e a falha de uma única parte desse mecanismo, pode impactar eventualmente qualquer junção da cadeia. Alterações em moléculas como catecolaminas e hormônios neuroendócrinos podem modular o desenvolvimento bacteriano, e sua adesão na mucosa intestinal, o que por conseguinte modifica a fucionalidade intestinal (FATTORUSSO et al., 2019; SRIKANTHA; MOHAJERI, 2019). Ademais, a existência de sintomas gastrointestinais está correlacionada, com o aparecimento de alterações comportamentais em indivíduo autistas, como ansiedade, automutilação e agressão, o que pode correlacionar os sintomas acentuados aos problemas gastrointestinais implícitos (TYE et al., 2019; LIU et al., 2022).

2.1.2 Modulação microbiana

O intestino humano abriga diversas bactérias que metabolizam neurotransmissores

e metabólitos no intestino, através de alimentos ingeridos. Dentre eles, tem-se o aminoácido triptofano, precursor da serotonina. Normalmente, de 1% a 2% do aminoácido digerido é transformado em serotonina, que em nível sérico é um importante biomarcador para TEA, uma vez que encontra-se aumentado nesta condição (ISRAELYAN; MARGOLIS, 2019).

Uma das espécies de bactérias benéficas para o organismo é *Bifidobacterium infantis*, pois auxilia na conversão de triptofano em serotonina que é o neurotransmissor regulador das emoções e comportamento (MCCOY; BURKHARD; GEUKING, 2019; DIAS et al., 2020). *Clostridium sporogenes*, por sua vez, age no aumento da produção de metabólitos derivados de triptofano, como o ácido propiônico (IPA), que eleva a produção de antioxidantes e propriedades de neuroproteção no interior do intestino (LU et al., 2021).

Assim como existem as bactérias benéficas, contudo, também são encontradas bactérias prejudiciais, que ocasionam problemas gastrointestinais como a *Clostridium bolleae* (DILMORE et al., 2021) Microorganismos desta espécie indicam maior risco e gravidade de TEA. Tais cepas podem produzir uma neurotoxina tetânica (TeNT), que chega até o sistema nervoso central e bloqueia os neurotransmissores pela clivagem proteolítica da sinaptobrevina, uma proteína da membrana da vesícula sináptica, e resulta em déficits comportamentais (KANDEEL et al., 2020)

O quantitativo de alguns gêneros bacterianos podem estar oscilantes em pacientes que apresentam TEA, de maneira que nota-se um aumento de *Bilophila* sp., *Clostridium* sp., *Dorea* sp., e *Lactobacillus* sp., e uma redução no gênero *Blautia* sp. (MOHAMMED et al., 2022). Além disso, *Lactobacillus* sp. Participam da produção de ácido γ -aminobutírico (GABA) e acetilcolina; *Bacillus* sp. e *Serratia* sp. são correlacionados à síntese de dopamina. Dessa forma, a microbiota afeta os circuitos de neurotransmissor e a atividade de neurônios sensoriais vagais. *Candida* sp., *Streptococcus* sp., *Escherichia* sp., e *Enterococcus* sp. são envolvidos na cascata de produção de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (PHAM et al., 2021; LIU et al., 2022).

Por outro lado, os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), subprodutos microbianos do intestino essencial também se relacionam com a função do eixo-intestino-microbiota-cérebro (DENG et al., 2022). Os SCFAs são metabólitos produzidos através da fermentação bacteriana da fibra alimentar, e regulam as funções do eixo-intestino-microbiota-cérebro pois os mesmos possuem características neuroativas (SETTANNI et al., 2021).

A influencia destas moléculas é atrelada ao fornecimento de energia às células, o que aumenta a maturação da microglia, modulação de níveis de neurotransmissores e fatores

neurotróficos e afetando a sinalização neural (LIU et al., 2019). É plausível que a disbiose possa prejudicar a produção de SCFAs e induzir déficits comportamentais de TEA, mesmo que com mecanismos apenas parcialmente compreendidos (SETTANNI et al., 2021).

2.1.3 Atividade antibiótica e alimentar

Os antibióticos alteram significativamente a composição microbiana ao afetar o crescimento de microrganismos patogênicos, o que resulta alteração do desenvolvimento da microbiota intestinal (PALLEJA et al., 2018; KONSTANTINIDIS et al., 2020). Administração de doses inadequadas podem levar à perda de diversidade e filos microbianos predominantes, alteração na atividade metabólica e colonização de patógenos TANIYA et al., 2022).

Indivíduos com TEA têm um histórico de uso significativamente maior de antibióticos. Aqueles que apresentam quadros com autismo de início regressivo, por exemplo, que são tratadas com vancomicina, por um curto período apresentam melhoras em quadros diarreicos e nos comportamentos atípicos. No entanto, quando utilizado de forma excessiva, o antimicrobiano pode causar resistência de enterococos (LI et al., 2017).

O uso de antibióticos de forma excessiva, inadequada ou precoce está atrelado a um dos estímulos à disbiose microbiana, o que afeta diretamente o eixo-intestino-cérebro (HOLINGUE et al., 2020). Tal prejuízo ocasiona alterações moleculares que facilitam o desenvolvimento do TEA (ESHLAGHI et al., 2019; TANIYA et al., 2022). Além de afetar diretamente o aprendizado e aumentar relativamente padrões de comportamentos atípicos em indivíduos com TEA (LI et al., 2017).

Em relação à alimentação, indivíduos com autismo também costumam ser autolimitados quando se trata de preferências alimentares (HARRIS et al., 2022). A dieta é conhecida por ser um fator importante na condução da composição do microbioma em indivíduos autistas (YAP et al., 2021) e saudáveis (JONES et al., 2022). Problemas gastrointestinais em indivíduos autistas, tem sido associado a seletividade alimentar. Por exemplo, a constipação estimulada por dietas pobre em fibras e excesso de carboidratos, o que potencializa questões comportamentais como auto agressão, sono e ansiedade. Desconforto gastrointestinal, diarreia ou dor abdominal, em crianças incapazes de comunicar seus problemas, podem contribuir para a gravidade do problema comportamental e frustração (SETTANNI et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo de revisão, abordou alguns indícios que potencialmente comprovam o agravamento do TEA influenciado pela disbiose intestinal estimulada pelos problemas gastrointestinais. Alguns artigos comprovam que esses indivíduos possuem dietas pouco nutritivas, seletividade e restrições alimentares, o que compromete o microbioma intestinal. A disbiose, é causada principalmente pela inflamação no intestino e como consequência, a elevação da permeabilidade intestinal, ocasionando em alterações neurológicas e comportamentais ligadas à patogênese do TEA. Diante do exposto, outros estudos são necessários para comprovação da origem do TEA, mas, entende-se que uma possível causa é a alteração do eixo microbiota-intestino-cérebro.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, Cátia et al. Influence of gut microbiota dysbiosis on brain function: a systematic review. **Porto biomedical journal**, v. 5, n. 2, p. 1 -8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pbj.000000000000059>
2. ANDRIOAIE, Ioana-Maria et al. The role of the gut microbiome in psychiatric disorders. **Microorganisms**, v. 10, n. 12, p. 1 - 15, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122436>
3. CHEN, Long Long et al. Gut microbiota in psychiatric disorders: a systematic review. **Psychosomatic medicine**, v. 83, n. 7, p. 679 - 692, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000959>
4. DAS, Bhabatosh; NAIR, G. Balakrish. Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. **Journal of biosciences**, v. 44, p. 1-8, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9926-y>
5. DIAS, Andreia M. et al. Gut bacterial microbiome composition and statin intake - A systematic review. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 8, n. 3, p. 1 - 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.601>
6. DENG, Wenlin et al. Gastrointestinal symptoms have a minor impact on autism spectrum disorder and associations with gut microbiota and short-chain fatty acids. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 01 - 14, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1000419>
7. DILMORE, Amanda H. et al. The fecal microbiome and metabolome of Pitt Hopkins syndrome, a severe autism spectrum disorder. **Msystems**, v. 6, n. 6, p. 1 - 7, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.01006-21>
8. DING, Hongfang et al. Imbalance in the gut microbiota of children with autism spectrum disorders. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 1 - 9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.572752>

9. ESHRAGHI, Rebecca S. et al. Gut-induced inflammation during development may compromise the blood-brain barrier and predispose to autism spectrum disorder. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 27, p. 1 - 15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10010027>
10. FATTORUSSO, Antonella et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 1 - 24, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
11. FUJISHIRO, Sadayuki et al. Dysbiosis in Gut Microbiota in Children Born Preterm Who Developed Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 53, n. 10, p. 4012-4020, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05682-0>
12. HARRIS, Holly A. et al. Child autistic traits, food selectivity, and diet quality: a population-based study. **The Journal of nutrition**, v. 152, n. 3, p. 856-862, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxab413>
13. HOLINGUE, Calliope et al. Interaction between maternal immune activation and antibiotic use during pregnancy and child risk of autism spectrum disorder. **Autism Research**, v. 13, n. 12, p. 2230-2241, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2411>
14. IGLESIAS-VÁZQUEZ, Lucía et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 1 - 21, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030792>
15. ISRAELYAN, Narek; MARGOLIS, Kara Gross. Reprint of: Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. **Pharmacological research**, v. 140, p. 115-120, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.023>
16. JONES, Jacquelyn et al. Changes to the gut microbiome in young children showing early behavioral signs of autism. **Frontiers in microbiology**, v. 13, p. 1 - 14, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.905901>
17. KANDEEL, Wafaa A. et al. Impact of clostridium bacteria in children with autism spectrum disorder and their anthropometric measurements. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 70, p. 897-907, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01482-2>
18. KONSTANTINIDIS, Theocharis et al. Effects of antibiotics upon the gut microbiome: a review of the literature. **Biomedicines**, v. 8, n. 11, p. 1 - 15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110502>
19. LI, Qinrui et al. The gut microbiota and autism spectrum disorders. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, n. 120, p. 1 - 14, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>
20. LIU, Jiayin et al. Alteration of gut microbiota: new strategy for treating autism spectrum disorder. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 1 -17, 2022. DOI: doi.org/10.3389/fcell.2022.792490.
21. LIU, Simeng et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1 - 9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36430-z>

22. LU, Yao et al. TrpNet: understanding tryptophan metabolism across gut microbiome. **Metabolites**, v. 12, n. 1, p. 1 - 16, 2021. <https://doi.org/10.3390/metabo12010010>
23. MEHRA, Anshula et al. Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 13, n. 2, p. 135-149, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.03.001>.
24. MCCOY, Kathy D.; BURKHARD, Regula; GEUKING, Markus B. The microbiome and immune memory formation. **Immunology and Cell Biology**, v. 97, n. 7, p. 625-635, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/imcb.12273>
25. MOHAMMAD, Faiz Khan et al. A Computational Framework for Studying Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 1 - 24, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.760753>
26. PALLEJA, Albert et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. **Nature microbiology**, v. 3, n. 11, p. 1255-1265, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9>
27. PHAM, Van T. et al. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. **Nutrition Research**, v. 95, p. 35-53, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.09.001>
28. SETTANNI, Carlo Romano et al. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: Focus on gut microbiota. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 6, p. 599-622, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1869938>
29. 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. 1 - 28, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092115>
30. STASI, Cristina; SADALLA, Sinan; MILANI, Stefano. The relationship between the serotonin metabolism, gut-microbiota and the gut-brain axis. **Current drug metabolism**, v. 20, n. 8, p. 646-655, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200220666190725115503>
31. TANIYA, Masuma Afrin et al. Role of gut microbiome in autism spectrum disorder and its therapeutic regulation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 1 - 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.915701>
32. TILG, Herbert et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 1, p. 40-54, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>
33. TYE, Charlotte et al. Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions: An integrative review. **Frontiers in psychiatry**, v. 9, p. 751, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00751>.
34. XU, Mingyu et al. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, p. 1 -11, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00473>

35. YAP, Chloe X. et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. **Cell**, v. 184, n. 24, p. 5916-5931, 2021.
36. YOO, Ji Youn et al. Gut microbiota and immune system interactions. **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1 - 21, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms810158>