

A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Data de submissão: 11/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Felipe Moraes Alecrim

docente da Faculdade Maurício de Nassau- docente da Faculdade de Medicina de Garanhuns AFYA- Docente da Universidade Aberta do Brasil- UAB

Maria Júlia Florentino dos Santos

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

Isabella Campos Teixeira Lima

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

Wenno de Melo Cadete

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

Diogo Silva Albuquerque

discente da faculdade de medicina de Garamhuns - AFYA

Victoria Maria Santos Pinheiro Campos

discente da faculdade de Medicina de Garanhuns - AFYA

Juliana Campos Peixoto Medeiros

discente da faculdade de medicina de Garanhuns- Afya

Beatriz Pinheiro Sandes de Almeida

discente da faculdade de Medicina de Garanhuns- Afya

Lorena Soares Granja Melo

discente da faculdade de Medicina de Garanhuns- Afya

Maria Isabel Pereira Marques

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns - Afya

Paulo Sérgio Rocha Lima

discente da Faculdade de Medicina de Garanhuns – Afya

Bruna Michelly de Barros Canuto Pinheiro

Enfermeira e estudante de medicina da faculdade Cesmac

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízos persistentes, vinculados ao déficit de interação social e na comunicação verbal ou não verbal, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A fase inicial do transtorno é geralmente notada no início da vida. O TEA sempre tem início antes dos três anos de idade, normalmente é percebido pelos pais entre os 12 e 18 meses, quando estes notam um atraso no desenvolvimento da fala e a

falta de interesse da criança em manter relações sociais. De acordo com Ângelo et al (2021), a estimativa é de que existam 2 milhões de brasileiros com TEA, além disso mais de 100 genes possuem a capacidade de desencadear o autismo e agravá-lo de acordo com a exposição a poluentes e agrotóxicos, desde o período gestacional do feto e perdurando pelos primeiros mil dias de vida da criança. Estudos indicam que a microbiota intestinal pode influenciar no Neurodesenvolvimento e no comportamento de indivíduos autistas, pois indivíduos com TEA apresentam maior elevação de bactérias patogênicas no intestino comparado a indivíduos Neurotípicos. O objetivo desse trabalho tem como analisar a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA com isso essa revisão sistemática utilizou os principais bancos de dados Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Através da análise de diversos estudos e evidências científicas, concluímos que. No entanto, é importante ressaltar que a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA ainda é um campo de pesquisa em desenvolvimento. São necessários estudos adicionais pra elucidar as relações de causa e efeito e determinar as estratégias terapêuticas mais eficazes. Apesar disso, as descobertas até o momento sugerem uma abordagem promissora no tratamento e manejo do TEA.

PALAVRAS-CHAVE: Eixo intestino cérebro, microbiota intestinal, terapia nutricional.

ABSTRACT: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent impairments, linked to deficits in social interaction and in verbal or non-verbal communication, in addition to restricted and repetitive patterns of behavior, interests or activities. The initial phase of the disorder is usually noticed early in life. ASD always starts before the age of three, it is usually perceived by parents between 12 and 18 months, when they notice a delay in speech development and the child's lack of interest in maintaining social relationships. According to Ângelo et al (2021), it is estimated that there are 2 million Brazilians with ASD, in addition, more than 100 genes have the ability to trigger autism and worsen it according to exposure to pollutants and pesticides, from the gestational period of the fetus and lasting for the first thousand days of the child's life. Studies indicate that the intestinal microbiota can influence the Neurodevelopment and behavior of autistic individuals, as individuals with ASD have a greater elevation of pathogenic bacteria in the intestine compared to Neurotypical individuals. The objective of this work is to analyze the relationship between autism and the intestinal microbiota in the neurodevelopment of children with ASD with this systematic review using the main databases Google Scholar, PubMed and Scielo. Through the analysis of several studies and scientific evidence, we conclude that. However, it is important to emphasize that the influence of the intestinal microbiota on neurodevelopment in children with ASD is still a developing field of research. Additional studies are needed to elucidate cause and effect relationships and determine the most effective therapeutic strategies. Despite this, the findings to date suggest a promising approach in the treatment and management of ASD.

KEYWORDS: Gut-brain axis, gut microbiota, nutritional therapy.

1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízos persistentes, vinculados ao déficit de interação social e na comunicação verbal ou não verbal, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, no entanto, diagnosticar o que causa esse transtorno é de um dos desafios médicos mais difíceis, pois abrange uma ampla gama de variáveis complexas relacionando o aspecto genético do neurodesenvolvimento com fatores ambientais (ÂNGELO et al, 2021).

A fase inicial do transtorno é geralmente notada no início da vida. O TEA sempre tem início antes dos três anos de idade, normalmente é percebido pelos pais entre os 12 e 18 meses, quando estes notam um atraso no desenvolvimento da fala e também a falta de interesse da criança em manter relações sociais (ARAÚJO, 2019).

É possível considerar que a jornada para compreensão desse transtorno foi longa, tendo seu primeiro caso diagnosticado na década de 30 pelo psiquiatra austríaco Leo Kanner, que examinou o garoto chamado Donald Grey Triplett que, apesar de sua incrível capacidade de memorização, tinha a tendência a se manter isolado do contato humano (QUEIROZ, 2019).

De acordo com Ângelo et al (2021), a estimativa é de que existam 2 milhões de brasileiros com TEA, além disso mais de 100 genes possuem a capacidade de desencadear o autismo e agravá-lo de acordo com a exposição a poluentes e agrotóxicos, desde o período gestacional do feto e perdurando pelos primeiros mil dias de vida da criança, logo, pode-se observar o impacto das alterações nutricionais neste período como possível aliado para o aumento da probabilidade de alterações no neurodesenvolvimento da criança com TEA, observar este fator é de grande importância, uma vez que existem diversos estudos que demonstram a influência da microbiota no desenvolvimento da capacidade cognitiva (SILVA et al, 2022).

Trilhando para os dias atuais e considerando as evoluções que já atingem o tema, afirma-se que o TEA é uma condição de saúde, caracterizada pelo comprometimento no desenvolvimento neurológico, acarretando desdobramentos para funções cognitivas, impactando a socialização, comunicação e comportamento de quem é acometido por esse transtorno, sendo o seu nível de gravidade um quesito variável: leve, moderado ou severo (MAGAGNIN et al.,2021).

Estudos indicam que a microbiota intestinal pode influenciar no Neurodesenvolvimento e no comportamento de indivíduos autistas, pois indivíduos com TEA apresentam maior elevação de bactérias patogênicas no intestino comparado a indivíduos Neurotípicos (CHEN; XU; YOU CHEN, *et al.*, 2021). Através do eixo-intestino-cérebro há uma comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro através de algumas moléculas de sinalização, sendo assim, crianças com autismo são mais afetadas por problemas gastrointestinais como

a disbiose que é a mais comum, propondo esclarecimentos e orientações nutricionais, visando uma melhoria significativa na qualidade de vida em indivíduos com TEA de forma individual e metodologicamente adequada (YAG; TIAN; BO, 2018; KANG et al., 2019).

Portanto o presente estudo tem como objetivo analisar através da revisão sistemática da literatura a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento de crianças com TEA.

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar através da revisão sistemática da literatura a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA.

2.2 Objetivos específicos

- Distinguir o papel da microbiota entre crianças saudáveis e crianças com TEA.
- Descrever os fatores de riscos: ambientais e biológicos no autismo.
- Relatar a importância da terapia nutricional no Transtorno do Espectro do Autista.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Histórico do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Considerando que cerca de 1% da população mundial atualmente é diagnosticada com Transtorno do Espectro Autista (TEA), observa-se que o diagnóstico ocorre ainda nos primeiros anos de vida da criança (MONTEIRO *et al*, 2020). Desse modo, cabe considerar as razões pelas quais é possível chegar a um diagnóstico levando em conta que este é um transtorno de causas ainda desconhecidas, porém apesar disso, é importante também desenvolver um resgate histórico acerca das pesquisas com TEA, uma vez que foi através das mesmas que se constatou a relação de defeitos genéticos com diversos fatores ambientais e biológicos (MONTEIRO *et al*, 2020).

Nesse sentido, na década de 1940 é que se tem um maior conhecimento desse termo, quando Leo Kanner se apropria dele para especular um transtorno comportamental que antecede a esquizofrenia (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022). Sua pesquisa, realizada com cerca de 11 crianças apresenta os “distúrbios autistas inatos de contato afetivo”, o que quer dizer que o TEA, na época, caracterizava-se a partir de problemas graves na interação social e conexão desde o início da vida e pela resistência à mudança (ROSEN *et al*, 2021). É interessante notar que na época em que Kanner conduzia seus estudos, várias crianças

eram matriculadas em escolas de treinamento para deficientes intelectuais e, por seu comportamento único e, por vezes, violento, sobretudo para manter a mesmice do seu próprio mundo, muitas delas eram abandonadas por seus pais nesses locais.

Ao mesmo tempo, Hans Asperger realizava estudos direcionados a mesma correlação clínica, no entanto, sua pesquisa revelou aspectos comportamentais que mais se assemelhavam a distúrbios de personalidade, diferentemente do aspecto de desenvolvimento que é analisado por Kanner em que sua pesquisa contribuiu dessa forma para que se houvessem maiores discussões sobre neurodiversidade e os limites do autismo (HOSSEINI; MOLLÁ, 2023).

Anos mais tarde, Rimland cria a primeira lista para avaliar os sintomas que são sugestivos para o TEA, com isso, surgiram vários estudos que buscaram refutar a afirmação de Kanner, de que o autismo seria um fator anterior à esquizofrenia, e por isso, propôs-se considerar o transtorno com o atraso das habilidades sociais e linguísticas bem como do desenvolvimento geral do indivíduo, seus interesses e comportamentos repetitivos, enfatizando a hipo e hipersensibilidade ao meio ambiente (ROSEN *et al*, 2021).

Contudo, o TEA continua se apresentando a partir de uma variabilidade de sintomas e nem sempre se relacionam aos aspectos genéticos e ambientais dos quais possa ser desenvolvidos uma sistematização, dessa forma, apesar do avanço nas pesquisas, os diferentes subtipos em que o TEA se apresenta permanecem como uma questão aberta para os pesquisadores (CRESPI, 2022). Mas, graças a todas as pesquisas desenvolvidas desde as primeiras discussões de Leo Kanner, o TEA foi validado como um conceito de diagnóstico no Manual de Diagnóstico e Estatística (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022). Isso foi de grande importância, pois diferenciou os conceitos de autismo e esquizofrenia na primeira infância a partir de uma fenomenologia clínica (HOSSEINI; MOLLÁ, 2023).

Apesar do problema deste manual ser inflexível, uma vez que, para fins de diagnóstico, todas as características deveriam ser marcadas, além da própria problemática que envolvia o primeiro termo com que o TEA foi categorizado para a primeira infância, não tiram o crédito desse feito, isto porque, nos anos seguintes, as pesquisas que começaram a ser desenvolvidas mencionaram o TEA cada vez mais particular envolvendo seu diagnóstico (CRESPI, 2022).

Com respeito aos avanços nas pesquisas, considera-se o estudo com base no aspecto genético, no qual, nas últimas décadas, foi observado que uma gama de genes é associada aos sintomas do TEA enquanto este apresenta duas características marcantes: uma comunicação social deficiente e os comportamentos repetitivos (LI; POZZO-MILLER, 2020). Para Li e Pozzo-Miller (2020), os genes que se relacionam ao TEA possuem crescimento axonal alterado e, entre outros, um prejuízo na plasticidade sináptica na via corticostriatal. Entre os genes relacionados há o SYNGAP1, que fornece instrução para a produção de uma proteína que se relaciona com as funções sinápticas do cérebro e quando há mutação nesse gene é possível observar uma interferência na função sináptica

ocasionando em alterações na estrutura e função do cérebro podendo apresentar sintomas característicos do TEA como a dificuldade de comunicar-se e de interagir socialmente (LI; POZZO-MILLER, 2020).

Parte desse entrave no que diz respeito à comunicação e interação social é algo provado por estudos recentes como algo relacionado às diferenças neurobiológicas associadas ao TEA (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022). Isto porque algumas disfunções nos circuitos que envolvem a cognição social ocasionam na dificuldade de reconhecer emoções e interagir socialmente além de dar uma resposta adequada às pistas sociais, essas alterações, frequentemente são diagnosticadas precocemente quando os pacientes ainda estão na infância, geralmente associando a presença ou severidade do transtorno a partir de biomarcadores, como os de neuroimagem (JUTLA; FOSS-FEIG, 2022).

Esses mostram uma diminuição na atividade metabólica no motor primário e córtices somatossensoriais, em divergência com os sinais apresentados por pacientes com esquizofrenia, sendo esses, apenas um dos métodos utilizados para aferir as particularidades do TEA, além de provar que há uma distribuição desigual baseada no gênero (WIEBE *et al*, 2022).

Os homens têm maiores chances de desenvolver o TEA tanto pela condição genética (as mulheres possuem uma proteção genética maior por conta dos cromossomos X) como também por utilizarem o cérebro de maneira mais focalizada, sofrendo com alterações no desenvolvimento neuronal, sendo esse fator relacionado aos níveis de testosterona (MASINI *et al*, 2020).

Apesar dos avanços e estudos no campo da neurobiologia, há evidências de que os fatores ambientais também contribuam para o seu desenvolvimento, nesse sentido, as condições de saúde da mãe têm grande impacto ainda na formação do feto, logo, dietas com carência de nutrientes específicos até mesmo com intervalos curtos podem ter efeito adverso no desenvolvimento fetal (MASINI *et al*, 2020). Outro ponto importante que tem ganhado atenção dos pesquisadores nos últimos anos apresenta a relação entre o ambiente e a gravidez e o período de pré-natal para o desenvolvimento do autismo (RITZ, 2018).

A pesquisa de Ritz (2018) evidencia a influência da poluição do ar no aumento do risco de desenvolvimento de TEA nos primeiros anos de vida da criança, sendo mais altas as taxas de incidência em crianças do sexo masculino e o autor ainda alerta para a exposição prolongada a elementos poluentes do ar, como o dióxido de nitrogênio, mesmo durante a gravidez e primeiros anos de vida da criança, explicando o aumento do risco de desenvolver não apenas TEA como Asperger e outros transtornos.

Nesse sentido, observando todo o avanço em pesquisas relacionadas às causas para o desenvolvimento e diagnóstico do TEA, também é possível considerar como o primeiro tratamento desde o paciente zero de Leo Kanner recebeu inovações influenciadas por todos os estudos que foram conduzidos nos anos seguintes, assim, as intervenções terapêuticas passaram por melhorias, sobretudo com foco na diminuição das dificuldades

de comunicação e interação social, onde, no caso do uso de realidade virtual associado à terapia cognitiva para o tratamento da dificuldade de comunicação social estar dando seus primeiros passos ainda não parece ser viável seu uso clínico, porém, já se mostra um campo promissor (WIEBE *et al*, 2022).

Pois nesta pesquisa é proporcionado um ambiente seguro e controlado para exposição a situações que possam ser gatilhos estressores para indivíduos com TEA, além disso, a realidade aumentada pode permitir a interação com objetos e pessoas virtuais em ambiente real de modo que melhore a atenção e habilidades sociais bem como a capacidade de comunicação (WIEBE *et al*, 2022).

Logo, é possível notar que os avanços recentes têm aumentado a compreensão do TEA em diversos níveis, seja genético, neurobiológico, ambiental e/ou terapêutico, sendo assim, nos últimos anos as pesquisas desenvolvidas contribuíram para trazer uma melhoria significativa na qualidade de vida dos indivíduos com TEA considerando o perfil de diferenças de gênero para propor alternativas metodológicas adequadas (THAPAR; RUTHER, 2021).

3.2 Neurodesenvolvimento

O desenvolvimento cerebral de pessoas com TEA tem sido monitorado há mais de duas décadas a partir de ressonâncias magnéticas que provaram ser capazes de evidenciar um supercrescimento cerebral já no primeiro ano de vida (GIRAULT; PIVEN, 2020). Compreender isso é de grande importância porque dá indícios da relação entre a neurobiologia e o desenvolvimento do TEA, sobretudo ao se considerar que o desenvolvimento do TEA é não linear e dinâmico (GIRAULT; PIVEN, 2020).

Desde o momento da concepção do feto, a neurogênese se inicia com a formação das primeiras células-tronco neuronais que ao se proliferarem, acabam por produzir as células progenitoras dos neurônios. estas, por sua vez, ocasionam o desenvolvimento dos dendritos e axônios que, ao se ligarem, dão início ao processo sináptico (SAAD *et al*, 2022). Este processo depende de neurotransmissores armazenados em compartimentos pré-sinápticos até sua liberação para interagir com os receptores dendríticos pós-sinápticos induzindo excitação, inibição ou modulação dos neurônios pós-sinápticos (KAWANO *et al*, 2022).

Durante o desenvolvimento, uma grande quantidade de células é mobilizada para tutela e proteção das células neuronais em desenvolvimento, incluindo mastócitos, astrócitos e micróglia, no entanto, uma inflamação ou infecção grave pode desencadear uma ativação imune anormal que pode progredir ao longo da vida, como é o caso do desequilíbrio entre citocinas anti e pró-inflamatórias desencadeado pelo TEA e que favorecem uma neuroinflamação patogênica na qual é possível observar níveis aumentados de neurotensina, que é um neuromodulador muito conhecido pela ativação de mastócitos e

pela liberação de mediadores pró-inflamatórios (COWAN; PETRI, 2018).

Deve-se considerar no processo de desenvolvimento a resposta inflamatória e os neurotransmissores que atuam nos processos de excitação e inibição para regulação e equilíbrio nos níveis sinápticos da homeostase e função cerebral, sobretudo o GABA, cuja função no cérebro adulto é de efeito inibitório, em contrapartida, no cérebro em desenvolvimento, o qual, tem efeito excitatório (ZHAO *et al*, 2022). Este neurotransmissor aparece já no início do desenvolvimento do feto, indicando sua importância para a proliferação celular, no entanto, estudos comprovam que a exposição a drogas e medicamentos, como benzodiazepínicos ou valproato, que afetam o receptor GABA na gravidez, interferem na maturação cerebral, aumentando o risco de TEA.

Logo, Cowan e Petri (2018) especificam que distúrbios e deficiências nos neuromoduladores podem ser responsáveis pela interferência na maturação cerebral tanto no desenvolvimento pré-natal quanto no pós-natal e ao longo da vida essas deficiências podem ser atribuídas a mutações genéticas e/ou aspectos ambientais (como medicações ou drogas) durante a gravidez.

Em relação à estrutura cerebral, o trabalho de Girault e Piven (2020) evidencia, a partir da análise de ressonâncias magnéticas, uma taxa de crescimento do volume total do cérebro em crianças entre 12 e 24 meses de idade com TEA, além de maior espessura cortical em várias regiões do cérebro na infância com posterior redução no início da idade adulta, como também anormalidades no volume cerebelar, entretanto, não se há um consenso ainda dessa relação com o TEA, em que, os autores, ainda discutem o desenvolvimento da substância branca cuja eficiência local e global é reduzida em crianças com TEA já aos 6 meses de idade, especialmente em regiões de processamento sensorial nos lobos occipital e temporal.

Já no que diz respeito ao neurodesenvolvimento, Girault e Piven (2020, p. 9) discutem que

“com as evidências crescentes de alterações cerebrais no TEA precedendo o surgimento das características definidoras do transtorno, torna-se crítico colocar esses fenótipos prodrômicos no contexto de comportamentos emergentes precoces associados ao TEA e ao risco de TEA.”

Isto implica dizer que as alterações tanto de volume quanto nas funções cerebrais coincidem com atrasos no desenvolvimento motor, desenvolvimento visual atípico e atenção a estímulos sociais, todos esses fenótipos cerebrais e comportamentais que começam a aparecer antes mesmo dos sintomas diagnósticos se consolidarem, nesse sentido, é válido afirmar que a hiperexpansão da área de superfície cortical com este período de déficits motores, sensoriais e de orientação visual que se seguem ao supercrescimento cerebral antevê os déficits sociais autistas já no segundo ano de vida (SAAD *et al*, 2022).

Nesse caso, é provável que o desenvolvimento do TEA se dê por meio de múltiplos mecanismos patogênicos (KAWANO *et al*, 2022; ZHAO *et al*, 2022), o risco de uma pessoa

desenvolver o TEA depende do nível de carga poligênica de milhares de variantes comuns, sendo que muitos genes associados ao TEA são de natureza pleiotrópica indicando uma fragilidade nos estudos a partir de neuroimagem sugerindo uma vulnerabilidade emergente já no primeiro ano de vida cujos efeitos implicam no desenvolvimento do cérebro.

3.3 Eixo-intestino-cérebro: microbiota intestinal saudável

Há uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, os quais exercem uma influência mútua, por se manterem conectados pelo nervo vago, e durante a evolução, como o papel do intestino era de vital importância para nossa sobrevivência, a natureza optou por deixá-lo por conta própria, hoje é possível entender esse funcionamento próprio como sistema nervoso entérico, conhecido também como “cérebro do intestino” ou “segundo cérebro” (SAVIOLI, 2021).

Os primeiros mil dias do indivíduo são essenciais para a saúde, integram um período significativo de oportunidade para formação de uma sociedade mais saudável uma vez que a alimentação adequada, nesse período, pode interferir no crescimento e desenvolvimento neurocognitivo, além de impactar na diminuição dos riscos de aparecimento de doenças e comorbidades no decorrer da vida, esse período é configurado pelos 270 dias referentes à gestação somados aos 730 dias correspondentes aos primeiros dois anos de vida. (ALMEIDA; NADER; MALLET, 2021)

A microbiota intestinal é a soma de vários microorganismos que coexistem numa relação simbiótica com o hospedeiro humano e são capazes de estimular o sistema imunológico, influenciando de forma positiva as respostas imunes a patógenos em órgãos fora do intestino, em pessoas saudáveis, o intestino mantém um equilíbrio, em que as bactérias relacionadas à saúde intestinal superam as causadoras de doenças (**Figura 3**). Quando ocorre então a disbiose, que é a desregulação desse equilíbrio, o corpo fica propenso ao aparecimento de doenças (NESI et al., 2020).

O Trato Gastrointestinal (TGI) é composto por microrganismos contidos na microbiota que possuem uma relação mútua e harmônica com o ser humano, na qual o hospedeiro recebe uma proteção contra patógenos, auxílio na digestão e absorção de nutrientes e vitaminas, além da metabolização de substâncias tóxicas, enquanto os microrganismos se estabelecem em um ambiente com condições ideais de sobrevivência (DE OLIVEIRA et al., 2020).

A microbiota intestinal é, por definição, um agrupamento de trilhões de microrganismos dos quais abrangem bactérias, vírus, archaea e fungos, em que, esses microrganismos povoam o trato gastrointestinal e tem o poder de conviver em simbiose com o ser humano, favorecendo um ambiente saudável quando está em equilíbrio, enriquecendo os mecanismos de defesa contra possíveis patógenos, assim melhorando a imunidade intestinal (GOMES et al., 2020) (**Figura 3**). O desenvolvimento da microbiota intestinal é

regulado por uma complexa interação entre o hospedeiro e os fatores ambientais, incluindo dieta e estilo de vida (ROTHSCHILD, 2018).

No compartimento intestinal do corpo humano existe uma complexa comunidade de células microbianas (comensais e simbióticas) que formam a microbiota intestinal, onde, a composição dessas células microbianas é formada por seres vivos como bactérias, fungos e vírus e a depender das bactérias presentes na microbiota existe uma relação de comensalidade benéfica com o hospedeiro (ANGELUCCI et al., 2019).

De acordo com Sacramento, (2020), a microbiota intestinal assume um papel fundamental na relação entre o intestino e o cérebro, podendo influenciar a capacidade cognitiva, memória, aprendizagem, humor e o comportamento dos seres humanos, através de neurotransmissores (acetilcolina (Ach), catecolaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, melatonina e serotonina), capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e atingir o cérebro (**Figura 1**).

A manutenção saudável da microbiota intestinal ainda não está bem definida, o que se sabe é que ela não é estática e é modificada durante a fase adulta, sendo a dieta um dos meios que mais contribui nessa dinâmica, na qual o tipo de alimento pode moldar a composição microbiana, como também a microbiota intestinal pode modificar o valor nutricional dos alimentos (ILLIANO et al., 2020).

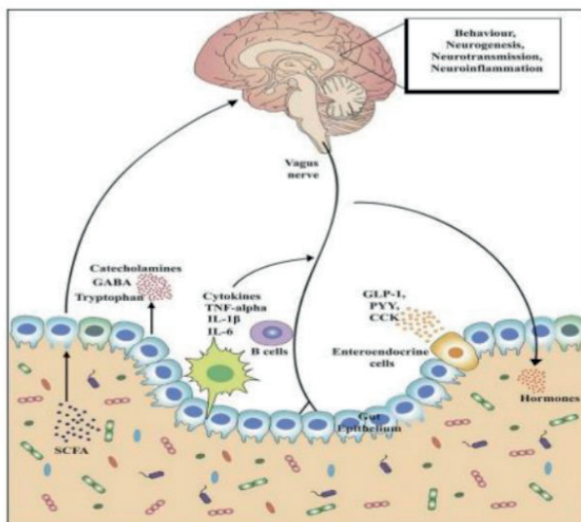


FIGURA 1. Eixo intestino cérebro principais vias de comunicação.

FONTE: CRYAN, J.F. et al. 2019

3.4 Eixo-intestino-cérebro: microbiota intestinal no TEA

A primeira elucidação com relação a disfunções do sistema digestivo em autistas foi comprovadamente exposta por Goodwin, Cowen, Goodwin no ano de 1971, onde avaliaram

um grupo de crianças autistas com sintomas gastrointestinais, dentre eles: consistência das fezes alteradas, desconforto abdominal, vômito, entre outros, podendo comprovar a má absorção intestinal (DE OLIVEIRA et al., 2019).

A saúde intestinal se dá por um equilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas que mantém a homeostase intestinal, em que, uma alimentação inadequada acarreta em uma maior proliferação de bactérias patogênicas e desenvolvimento de disbiose, ocorrendo então sintomas gastrointestinais (GI) (REIS et al., 2022). Essas bactérias são classificadas como gram-negativas e possuem em sua membrana toxinas como Lipopolissacarídeo (LPS), que são liberadas e prejudicam as tight junctions causando uma maior permeabilidade no intestino (RICCIO, 2019).

Amostras de fezes ou de biópsia intestinal mostraram que, pacientes com TEA possuem uma maior quantidade de patógenos como *Clostridium bolteae*, *C. histolyticum*, *C. perfringens* ou *Sutterella sp*, onde 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, e possuem 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).

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).

Mais da metade de todas as crianças com transtornos do espectro do autismo (TEA) têm comorbidades gastrointestinais (GI), sendo a disbiose uma característica comum, que resulta em um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a entrada de toxinas e metabólitos bacterianos na corrente sanguínea, que ao atingir o cérebro, ocasionam um conjunto de distúrbios comportamentais, como hiperatividade, ansiedade, depressão e transtornos de humor (SANCTUARY, 2019).

Transtorno de ansiedade, problemas gastrointestinais e disfunção autonômica são características comuns de um subgrupo de crianças com TEA e de acordo com estudos recentes o TEA coexiste com alterações no trato gastrointestinal, nas vias de imunoinflamação do 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).

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).

A disbiose é um aumento das bactérias nocivas em relação às bactérias benéficas, causada por diversos fatores, tanto endógeno como exógeno e interfere profundamente na integridade do intestino, bem como a saúde no todo, influenciando e provocando doenças como: diarreia, fadiga, obesidade, depressão, entre outras, como consequência, esse número elevado de bactérias maléficas passa a produzir uma maior quantidade de toxinas, favorece a permeabilidade da barreira intestinal e o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e processos inflamatórios (ALMEIDA; NADER; MALLET, 2021) (Figura 3).

A disbiose intestinal favorece o desequilíbrio da microbiota intestinal, promovendo alterações significativas no sistema imunológico, metabólico, neurológico e nas funções microbióticas que ocasionam o agravamento do Transtorno do Espectro Autista (DIAS PAR et al., 2021).

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).

Percebem-se, ainda, condições desfavoráveis para a disbiose intestinal quando apresentam recusa alimentar, carências e/ou deficiências nutricionais, alterações metabólicas, seletividade alimentar e intolerância nutricionais, como a caseína e o glúten (LAZÁRO; SIQUARA; PODÉ, 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).

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

Em uma escala global, há um crescente interesse no que diz respeito ao eixo intestino-cérebro, que se caracteriza em uma comunicação recíproca entre o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o Sistema Nervoso Central (SNC), partindo disso, é perceptível como as alterações gastrointestinais correlacionam-se com alterações do padrão neurológico, incluindo o TEA, no qual estudos realizados concluíram que a microbiota intestinal exerce um papel relevante nas desordens do espectro autista, além disso, pode estar modulando o sistema imunológico e funções gastrointestinais, gerando assim maior cautela ao observar a interação entre o intestino-cérebro e os impactos que podem causar.

(DO CARMO CUPERTINO 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 que este eixo usa vias neurais, hormonais, imunológicas e metabólicas que podem contribuir para as manifestações do TEA (SRIKANTHA; HASAN MOHAJERI, 2019).

Há um crescente corpo de evidencias indicando que a microbiota intestinal pode influenciar o neurodesenvolvimento e o comportamento do indivíduo devido o eixo microbiota-intestino-cérebro, que se refere às interações entre o sistema nervoso central, o sistema gastrointestinal e os microrganismos que vivem no trato gastrointestinal, sendo assim, a microbiota é capaz de se comunicar com o cérebro através de moléculas de sinalização, mediadoras imunológicas, hormônios intestinais e neurotransmissores, então, crianças com transtorno de neurodesenvolvimento, incluindo TEA, são regularmente afetadas por esses problemas gastrointestinais e disbiose da microbiota intestinal (YANG; TIAN; BO YANG, 2018). **(Figura 2)**

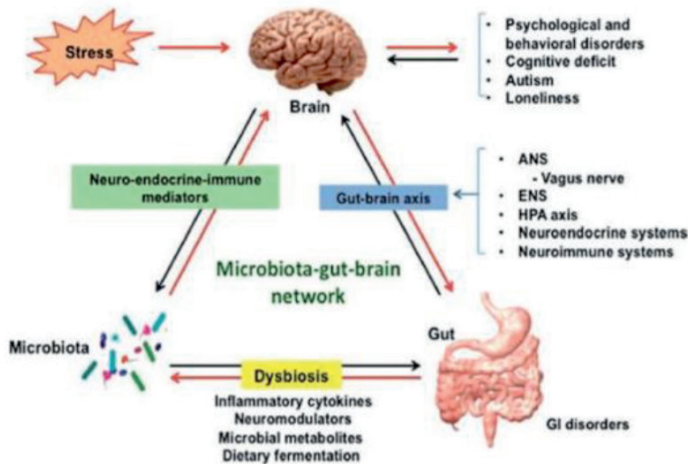


Figura 2. Eixo-intestino-cérebro alterado no autismo

FONTE: reproduzido de CHIDAMBARAM et al.,2020

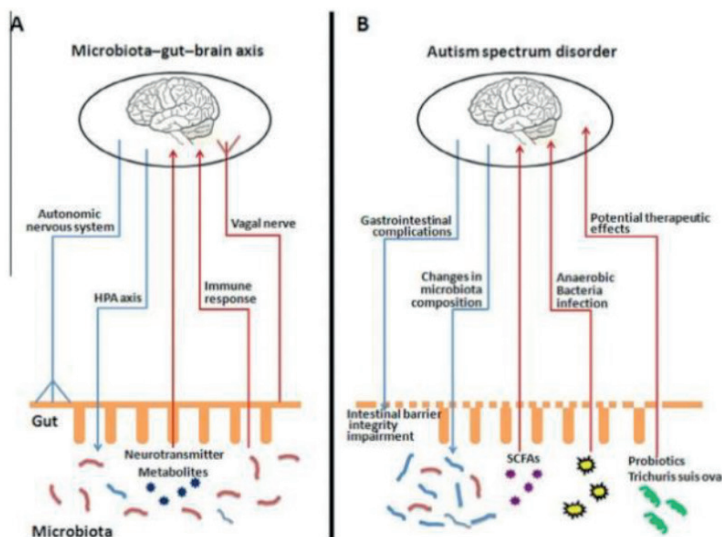


Figura 3. Microbiota saudável x microbiota em indivíduos com TEA.

FONTE: Reproduzindo de Li; ZHOU (2016).

3.5 Fatores de riscos ambientais no neurodesenvolvimento

Fatores de risco ambientais referem-se a elementos presentes no ambiente que podem afetar a saúde humana ou o meio ambiente, esses fatores, podem ser naturais ou antropogênicos e podem incluir produtos químicos, negligências de saúde básicas, insegurança alimentar, exposição a radiações ionizantes ou não ionizantes, contaminação por agentes biológicos, sobretudo por conta da sua natureza, concentração, intensidade ou tempo de exposição (CRESTANI, 2022).

A APAE (Associação Dos Pais e Amigos dos Excepcionais) publicou uma matéria na revista SACT Redação explicando que o autismo não se trata apenas da genética dos pais, mas também, de fatores ambientais, como mudanças climáticas, poluição, agrotóxicos, infecções, medicamentos usados durante a gestação e afirma que todos esses causam alterações de genes, além desses, a disfunção imunológica, fatores pré-natais e perinatais, nível socioeconômico, exposição da gestante a produtos químicos, drogas e exposições tóxicas, violência física ou verbal/emocional. (REDAÇÃO, 2023).

As mudanças climáticas podem se unificar as negligências de saúde básica, insegurança alimentar e poluição pelo seguinte motivo, uma vez que, mudanças climáticas se tratam de ondas de calor, ciclones, ventos e chuvas fortes e enchentes que provocam alto nível da água de rios e lagos, interferindo não apenas na saúde das crianças que vivem nessas condições, como também, na educação, proteção e acesso a suprimentos alimentares, essas crianças estão expostas e em extrema vulnerabilidade devido à falta de água potável, ar limpo, saneamento básico e serviços de cuidados, além do risco de serem

exploradas (UNICEF, 2021).

A UNICEF (Fundo das Nações Unidas para Crianças) afirma que cerca de 1 bilhão de crianças vivem em situação de grandes níveis de poluição do ar, 920 milhões em escassez de água, 820 milhões expostas a ondas de calor, 815 milhões em poluição causada por chumbo, 600 milhões com doenças transmitidas por vetores, 400 milhões expostas a ciclone e 240 milhões expostas a enchentes costeiras, então, se comparado com os adultos sabe-se que as crianças tem menos chances de sobreviver ou desenvolver-se de forma completamente saudável diante dessas condições (UNICEF, 2021).

Quando se fala de agrotóxicos, podemos evidenciar a exposição da gestante a produtos químicos, drogas e exposições tóxicas que se tratam de fatores diretamente ligados ao autismo, pois, estudos mostram que a exposição de gestantes a esses produtos não só é prejudicial à saúde da mesma, como também, pode influenciar no neurodesenvolvimento e comportamento do feto em crescimento e em gerações futuras, levando a acreditar que essa exposição é um grande fator de risco para o desenvolvimento do autismo (KONKEL, 2019).

Dentre esses produtos químicos que mais afetam a saúde das crianças temos por exemplo, os pesticidas, que apresentam um enorme fator de risco.

Os pesticidas organofosforados (PO) foram identificados como potenciais fatores de risco ambientais. Estudos epidemiológicos sugerem que crianças expostas no pré-natal ao pesticida OP clorpirifós (CPF) apresentam atrasos mentais e motores significativos e fortes associações positivas para o desenvolvimento de um diagnóstico clínico de atraso ou deficiência intelectual, TDHA ou TEA (BERG et al. 2020).

Matsuzaki H. e Fukunaga K (2022), falam também que a exposição pré-natal à picrotoxina, antagonista do receptor GABA, reduzem a interação social e o enriquecimento da mesma, os autores sugerem ainda que a exposição a inibidores do receptor GABA durante o período pré-natal, além de induzir a comportamentos semelhantes ao TEA contribuem para deficiências na função odorante e déficits sociais na prole, em que, os fatores pré-natais e perinatais também estão associados a algumas patologias desenvolvidas nesse período como, diabetes e infecções viral gestacional, sangramentos e infecções intrauterinas, os quais, estão associados a um aumento significativo no risco de autismo.

As negligências de saúde básica e a insegurança alimentar estão totalmente ligadas aos primeiros 1.000 dias da criança, que é conhecida também por “intervalo de ouro” ou “janela de oportunidades”, onde esses primeiros 1.000 dias vai do dia da concepção até os dois anos de idade da criança e é considerado um momento crucial não só para a saúde, mas também o desenvolvimento, aprendizado, bem-estar emocional e social, portanto, a partir do momento da concepção é importante que a criança receba a nutrição pré-natal necessária para seu desenvolvimento, no pós parto o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade e a introdução alimentar saudável complementar após o período de

aleitamento de acordo com a idade, além, de estar em um ambiente tranquilo e acolhedor (TRAEBERT, 2018).

Sabendo que, durante os primeiros 1.000 dias de vida o desenvolvimento cerebral ocorre em uma velocidade incrível e única na vida, essas novas conexões neurais formam o eixo principal das estruturas que dão sustentação à aprendizagem para o resto da vida, e durante esse período também será formado as habilidades emocionais, cognitivas e sociais, capacidade intelectual, aptidões e competências, por isso, é importante também que a criança esteja em um lar acolhedor que ela receba atenção e carinho necessário, amor e proteção (DERBYSHIRE and OBEID, 2020).

O autor TRAEBERT (2018) sugere que o déficit nutricional durante esse período pode acarretar sérias consequências no desenvolvimento cognitivo e motor, além de causar uma perda absurda de desempenho e produtividade, e causar o aumento do risco de doenças crônicas.

Outro fator de risco ambiental que também tem afetado muito as crianças é a violência física e verbal/emocional intrafamiliar ou comunitária, onde durante a infância, os pais são os principais pivôs socializadores que estarão em contato direto com as mesmas, o ensinando como deve funcionar efetivamente no meio social nos mais diferentes cenários onde vive e cresce, ou seja, é em casa o núcleo primário que a criança aprende a conviver e manter relações com outros (ANUNCIAÇÃO, 2022).

A violência intrafamiliar pode ser classificada como as violências domésticas que acontecem com filhos, pais e outros que constituam as relações familiares onde na maioria das vezes essa é a forma que é encontrada para resolver conflitos e por incrível que pareça de forma “educativa”, normalmente, acontece em famílias de baixa renda e baixa escolaridade, onde a perspectiva de vida também é escassa e nesse cenário também que é notado a falta de proteção e cuidados básicos para com as crianças (SILVA et al., 2018).

Quando a criança cresce em contato com a violência intrafamiliar, automaticamente pode desenvolver comportamento agressivo tornando-se um pequeno infrator e mais tarde um adulto problemático, totalmente desestruturado. Já a violência comunitária é praticada por indivíduos que não mantém vínculos entre si, que podem ter convivência ou não com as vítimas, e esse tipo de violência acontece nos mais variados locais públicos ou privados de forma gratuita, como por exemplo a escola, as crianças que sofrem bullying ou até mesmo agressões físicas na escola, tendem a desenvolver uma baixa autoestima, sem autonomia psicossocial o que pode desencadear em problemas como depressão, suicídio ou até mesmo reações violentas e inadaptação social. Entretanto, foi criado o Programa Saúde na Escola (PSE), afim de atuar na prevenção de agravos e promoção de saúde e aprendizado e formação dessa população, é importante que o tipo de violência seja identificado, afim de essa criança ter o tratamento adequado (SOUZA, 2021).

Portanto, é necessário que essas crianças estejam em ambiente seguro desde a sua concepção, longe de todo e qualquer fator de risco ambiental que interfira no seu

desenvolvimento motor, psicológico e principalmente neurológico e social, onde não tenha seus direitos invalidados, sendo protegido pela família e também em âmbito social, o possibilitando de crescer da forma mais saudável possível, onde consiga receber amor e afeto e consiga transmitir para outros também (SILVA et al., 2018).

3.6 Fatores de riscos biológicos no neurodesenvolvimento

Os fatores de riscos biológicos são aqueles relacionados às características do organismo que aumentam a probabilidade de desenvolver determinada doença, independentemente de causar danos leve, moderado ou grave, são conhecidos como fungos, bacilos, protozoários, bactérias, vírus ou parasitas (STOCKLER; WERNECK, 2018).

Segundo KATTAB et al. (2020) os fatores de risco biológico relacionado ao desenvolvimento do autismo se trata das condições comórbidas e principalmente da contribuição epigenética, as comorbidades tratam da existência de duas ou mais doenças em uma única pessoa, e existe a possibilidade de essas patologias intensificarem uma à outra, entretanto, já a contribuição epigenética se trata da transcrição do material genético sem que haja alteração da sequência nucleotídica subjacente, caso aja algum tipo de alteração dessa sequência irá gerar imperfeição no desenvolvimento embriofetal.

As condições comórbidas são os transtornos psiquiátricos múltiplos, ansiedade, depressão, déficit de atenção/transtorno de hiperatividade, epilepsia, sintomas gastrointestinais, distúrbios do sono, dificuldade de aprendizagem, transtorno obsessivo/compulsivo, deficiência intelectual, problemas sensoriais e imunológicos. Todas essas condições comórbidas que a gestante apresenta podem ser repassadas para o feto através da contribuição epigenética, onde os transtornos psiquiátricos múltiplos presentes na gestante podem ser transmitidos para o feto e causar deficiências da função sináptica (comunicação entre os neurônios), sabendo que o autismo se dá a partir das mudanças das sinalizações das sinapses, pois, deixa de influenciar as propriedades das redes neurais dependentes dessas sinalizações uma vez que a gestante é portadora das patologias da ansiedade, depressão ou esquizofrenia e outras condições comórbidas, em que, o feto começa a sofrer interferência na formação da sua personalidade e emoções, levando-o a provavelmente desenvolver transtornos mentais como o autismo, a esquizofrenia em especial, triplica as chances do TEA (KATTAB et al. 2020).

Já a contribuição epigenética classifica-se de duas formas: contribuições genéticas rara (síndrome de Tourette, esclerose tuberosa, frágil X, gene FOXP1, síndrome de Rett), e contribuição genética (pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, condições metabólicas, idade parental avançada, hemorragia gestacional, estresse pré-natal, doenças mentais maternas, prematuridade, desconforto respiratório fetal, entre outros) (MACIEL et al., 2021).

As variantes genéticas raras desempenham um papel significativo no autismo, contribuindo para a manifestação dos sintomas e a heterogeneidade da condição. A

síndrome de Tourette é uma doença neuropsiquiátrica caracterizada por tiques motores ou sonoros de forma involuntária, em que, a criança que no seu pós-parto apresenta síndrome de Tourette, tem 85% de chances de ter ou desenvolver transtorno obsessivo compulsivo (TOC), ou transtorno do espectro autista (TEA) (SILVA, 2022).

Segundo a APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais) a esclerose tuberosa trata-se de uma doença genética rara e acomete uma a cada seis mil pessoas, e supõe que 50% dos portadores dessa patologia possuam também autismo, pois, a esclerose causa tumores que afetam partes do cérebro responsável pela comunicação, interação social e comportamento (STOCKLER; WERNECK, 2023).

O Síndrome do X frágil é uma condição do neurodesenvolvimento genético hereditário que causa deficiência intelectual, ansiedade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, prejuízos na comunicação e interação social, entre outros, está associada a distúrbios invasivos do desenvolvimento como o transtorno do espectro autista, essa condição, é causada pela alteração no gene Fragile Mental Retardation-1 (FMR1) que se localiza no cromossomo X (KERCHES, 2020).

O gene FOXP1 (Forkhead Box Protein P1) é um gene humano que está localizado no cromossomo 3 (região 3p13), e ele codifica uma proteína chamada FOXP1, que pertence à família das proteínas de caixa de forkhead (forkhead box proteins) e desempenha um papel crucial no desenvolvimento embrionário e na regulação da expressão gênica., em que esse gene tem sido objeto de estudos extensivos devido ao seu envolvimento em uma variedade de processos biológicos, incluindo a formação do sistema nervoso central, desenvolvimento do coração, desenvolvimento pulmonar e maturação linfocitária, além disso, mutações ou desregulação do gene FOXP1 têm sido associadas a várias doenças humanas, incluindo transtornos do espectro do autista, transtornos do desenvolvimento neurológico, transtornos do desenvolvimento da fala e linguagem, distúrbios do desenvolvimento motor e certos tipos de câncer, este gene, atualmente tem sido o mais importante no desenvolvimento do TEA, e as crianças que o possuem na forma alterada normalmente tem problemas alimentares, distúrbios do sono, convulsões, irritabilidade, choro excessivo e transtorno do espectro autista (JÚNIOR, 2020).

A síndrome de Rett é um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta normalmente meninas, 1 a cada 10.000 nascidas vivas, sendo normalmente para os meninos não compatível a vida porque é uma mutação dominante relacionada ao cromossomo X e como as meninas tem dois cromossomos X, elas conseguem sobreviver com um X mutado e um não mutado, esse transtorno está associado a mutação do gene MECP2 que codifica a proteína 2, que está localizado no cromossomo X, e pode levar à perda da fala, habilidades motoras e à ocorrência de movimentos estereotipados das mãos (TONINI et al. 2019).

Segundo Russo (2018), as crianças que tem síndrome de Rett, síndrome de Down, Esclerose Tuberosa e síndrome do X-Frágil tem uma viabilidade aumentada em desenvolver o TEA devido as condições genéticas.

Já a contribuição genética no desenvolvimento do autismo é amplamente reconhecida na comunidade científica e estudos têm demonstrado que fatores genéticos também desempenham um papel significativo na suscetibilidade ao TEA, acreditando-se que a herança genética represente cerca de 90% do risco de desenvolvimento do autismo, em que, uma das principais evidências dessa contribuição genética vem de estudos com famílias de gêmeos, por exemplo, pesquisas com gêmeos idênticos (monozigóticos), que compartilham 100% de seu material genético, mostram que quando um gêmeo é diagnosticado com autismo, há uma alta probabilidade de que o outro também seja afetado, esses estudos indicam uma taxa de concordância em torno de 70-90% para TEA em gêmeos monozigóticos, em comparação com aproximadamente 0-10% em gêmeos dizigóticos (não idênticos), que compartilham cerca de 50% de seu material genético (PIGNATARI, 2019).

A pré-eclâmpsia é uma condição médica que afeta cerca de 3-5% das mulheres durante a gravidez, caracterizada pelo aumento da pressão arterial e pela presença de proteína na urina, essa condição, pode ter várias consequências para a saúde da mãe e do feto, como a mortalidade e morbidade materna e neonatal, onde estudos feitos nos últimos anos comprovam que existem evidências científicas que a exposição in útero à EP atua como fator de risco para inúmeros transtornos do neurodesenvolvimento, dentre eles o TEA (BARRON et al. 2021)

A diabetes gestacional é uma condição em que os níveis de açúcar no sangue de uma mulher grávida estão elevados, mas ainda não atingem o limite para um diagnóstico de diabetes tipo 2 e em um estudo feito por AL-DBASS et al. (2021), sugere que neonatais de mães com diabetes podem desenvolver particularidades significativas do autismo.

As condições metabólicas também são fatores que influenciam no desenvolvimento do TEA, pois, estudos recentes destacam várias condições metabólicas que podem estar relacionadas ao autismo, incluindo distúrbios mitocondriais, deficiências de vitaminas e minerais, metabolismo anormal do colesterol, alterações no metabolismo da serotonina e outras (ROSSIGNOL *et al.* 2018).

A idade parental avançada tem sido consistentemente identificada como um fator de risco significativo para o autismo, quando falamos da idade materna avançada particularmente, logo associamos ao risco do autismo principalmente para a criança primogênita, devido ao aumento de anormalidades cromossômicas em óvulos de idade avançada. Já o efeito da idade avançada do pai pode influenciar a expressão genética em células germinativas paternas, pois, a viabilidade dessas mutações só aumenta ainda mais de acordo com o envelhecimento do homem, fazendo crescer então, o risco do autismo nas crianças e tem implicações importantes para a compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes ao transtorno (NEWSCHAFER et al., 2020)

A hemorragia gestacional refere-se a qualquer tipo de sangramento durante a gravidez e pode ocorrer em diferentes momentos, como no primeiro trimestre (hemorragia de implantação) ou no terceiro trimestre (hemorragia placentária), a hemorragia gestacional

que pode causar hipóxia fetal, oferecendo assim risco para o desenvolvimento do TEA (KATTAB, 2020).

O estresse pré-natal também pode ter efeitos irremediáveis na formação e desenvolvimento do feto na 21ª semana de gestação até a 32ª semana, isso porque, os mecanismos epigenéticos e todos os genes envolvidos no metabolismo, neurodesenvolvimento e fisiologia subsistirão por toda a vida do mesmo (BERGH et al. 2020).

Em estudos epidemiológicos as doenças mentais maternas como depressão, transtorno bipolar e ansiedade, têm demonstrado uma associação significativa com a contribuição para a manifestação do autismo, sabendo que, essas doenças podem afetar o ambiente uterino e o desenvolvimento fetal, fazendo com que a programação epigenética seja excessivamente afetada causando estresse ao feto que irá persistir por toda a vida (REICHENBERG et al. 2021).

Segundo estudos, a prematuridade e o risco elevado de desenvolvimento de transtorno do espectro autista têm uma associação significativa, apesar de, a maioria das crianças com TEA terem sua origem genética, as crianças prematuras também demonstram ter maior probabilidade de apresentar características autistas, como dificuldades na comunicação social, comportamentos repetitivos, baixo QI e menor perímetro cefálico observado em um estudo através de ultrassonografia craniana neonatal que detectou anormalidades devido ao comprometimento cognitivo (CRUMP et al. 2021). Normalmente os partos prematuros acontecem em sua maioria, quando a mãe é muito jovem devido à ausência de maturidade física e conseqüentemente a falta de crescimento intrauterino do feto, causando então o parto prematuro e o risco do autismo (SEDICIAS, 2021).

O desconforto respiratório fetal por sua vez, pode ser causado através do cordão umbilical, quando este, se move ao redor do pescoço do feto, podendo então ser chamado de cordão nual fetal causando hipóxia (baixo oxigênio) aumentando em pelo menos 26% o risco do autismo, em que, cerca de 23,2% das crianças diagnosticadas com autismo sofreram ocorrência do cordão nual fetal, além da insuficiência respiratória, a hipóxia também causa carência de nutrição fetal e sangue, causando danos ao desenvolvimento do cérebro, especialmente nos gânglios da base, hipocampo e nos ventrículos laterais, por essa razão, se deduz o motivo de ventrículos laterais maiores e anormalidades do hipocampo em crianças autistas (CHENGZHONG et al. 2017).

3.7 Diagnóstico do transtorno do espectro autista

O TEA é caracterizado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5-TR) como um transtorno do neurodesenvolvimento com duas características bastantes particulares, como a dificuldade de comunicação social e os interesses restritivos e repetitivos, sobretudo no campo da alimentação (AMERICAN PSYCHIATRIC

ASSOCIATION, 2023). Ainda de acordo com o Manual DSM-5-TR, os sintomas causam prejuízo significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas da vida do indivíduo e apresenta-se em pelo menos três níveis de gravidade devendo ser registrado com o nível de apoio necessário para cada uma das duas características psicopatológicas correspondentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Determinados especificadores podem ser utilizados para descrever a sintomatologia de acordo com a gravidade, separando a dificuldade de comunicação social dos comportamentos restritos e repetitivos. Os especificadores, de acordo com o Manual DSM-5-TR, são (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023, p. 59):

Com ou sem comprometimento intelectual concomitante

Com ou sem comprometimento da linguagem concomitante

Associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental [...]

Associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental [...]

Com catatonia [...].

Esses especificadores devem ser usados compreendendo o perfil intelectual da criança ou adulto, além do nível atual de funcionamento verbal em concomitância com a presença de alguma doença genética ou condição médica conhecida (STYLES *et al*, 2020).

As características do TEA se configuram como prejuízo evidente se manifestando de acordo com as características do indivíduo e do ambiente em que se insere, a respeito disso, é possível considerar que o TEA engloba transtornos antes chamados de autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Já quanto ao uso do termo “Espectro”, este se dá em razão da manifestação do transtorno variar de acordo com a gravidade da condição autista, nível de desenvolvimento e idade cronológica do indivíduo (ROSEN *et al*, 2021).

Os diagnósticos com relação à interação social podem ser mais precisos quando fundamentados em várias fontes de informação, como a observação do clínico, histórico do cuidador e até mesmo autorrelato, considerando também que muitos indivíduos apresentam déficit de linguagem como ausência total da fala, atrasos na linguagem, fala em eco e linguagem literal (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Já no que diz respeito aos déficits na reciprocidade socioemocional, a linguagem acontece de maneira mais unilateral com o uso voltado para a solicitação do que para dialogar ou falar de sentimentos, bem como a processar respostas para pistas sociais complexas, precisando de apoio para desenvolver estratégias que compensem os desafios sociais (THAPAR *et al*, 2021).

Quanto às relações, crianças pequenas podem demonstrar interesse social ausente ou reduzido geralmente associado à rejeição de outros, ao passo que indivíduos mais velhos podem ter preferência por atividades solitárias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Todos esses padrões e comportamentos anteriormente citados, dizem respeito ao critério A, da dificuldade da comunicação e interação social, já o critério B, definido pelos padrões restritos e repetitivos de comportamento, apresenta comportamentos estereotipados ou que incluem estereotipias motoras simples com uso repetitivo de objetos e fala repetitiva, outra característica, é a adesão a rotinas em resistência a mudanças (ROSEN *et al*, 2021).

De acordo com o manual DSM-5-TR, essas reações podem se relacionar a uma hiper ou hipoatividade a estímulos sensoriais que é manifestada por reações extremas a sons, texturas, cheiros, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Há outros critérios de diagnóstico, como o critério D, que exige que as características ocasionem prejuízo clinicamente significativo no contexto social ou profissional e o critério E que especifica que déficits de comunicação social não estão no mesmo nível de desenvolvimento individual com prejuízos de acordo com este nível (HAYES *et al*, 2022).

A sintomatologia pode ser bem reconhecida no segundo ano de vida da criança (12 a 24 meses), mas já pode ser vista antes desse período no caso de atrasos mais graves e após os 24 meses, se os atrasos forem mais sutis, causando prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas (HAYES *et al*, 2022).

Para diagnosticar os sintomas, além do prejuízo social, observado no DSM-5-TR, é possível usar a Escala de Pontuação para Autismo na Infância, a qual abrange uma série de funções sociais, emocionais, adaptativas, comunicativas e cognitivas e procede a avaliação a partir de 12 descritores dividindo os resultados em três níveis diferentes: leve (assintomático), moderado e severo (MOON *et al*, 2019).

Essa ferramenta possui um escore diagnóstico para gravidade geral que varia entre 0 a 60 pontos, sendo 0 a ausência de características do TEA e 60 o preenchimento de todas as características na escala, onde as equivalências são: 0-29 pontos configuram a ausência do TEA ou presença, mas em um nível leve, o qual não carece de apoio, tal qual o DSM-5-TR; 30-35 já indica um grau moderado, e, portanto, os prejuízos são mais visíveis embora não tão severos; por fim, 36-60 que caracteriza o nível mais severo, no qual há prejuízo bastante acentuado nos campos social, profissional ou outros no qual o indivíduo se insere. Cabe salientar que essa ferramenta de avaliação e diagnóstico do TEA tem demonstrado eficácia em realizar um diagnóstico preciso nos países em que é utilizada (MOON *et al*, 2019).

3.8 A importância da nutrição entre TEA e a microbiota intestinal

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

Os pacientes com TEA podem apresentar distúrbios gastrointestinais como: dor abdominal, azia, bruxismo, perda de peso, irritabilidade, constipação, excesso de opioides cerebrais por alta absorção intestinal, alterações na permeabilidade da mucosa gástrica e defeitos enzimáticos, que podem ser a causa da chamada enteropatia artística, estas apresentações clínicas, muitas vezes desconhecidas por seus responsáveis, impactam na alimentação das crianças com TEA (ARÉVALO, 2018)

Os distúrbios das pessoas com TEA apresentam problemas gastrointestinais incluindo problemas de motilidade intestinal, autoimunes e/ou outras respostas adversas a certos alimentos e falta de absorção de nutrientes, onde esses problemas podem ser causados ou haver piora por padrões comportamentais restritivos (preferência por alimentos doces, salgados e/ou recusa de alimentos saudáveis) sendo assim os indivíduos com problemas gastrointestinais tendem a demonstrar mais déficits comportamentais (irritabilidade, agitação, hiperatividade) e tendem a ter um desequilíbrio na composição geral do microbioma intestinal, corroborando vários estudos que implicaram vias cérebro-intestinais como potenciais mediadores da disfunção comportamental (ESSA et al., 2020).

Alguns compostos alimentares como o glúten, caseína, corantes, glutamato monossódico, aspartame e outros tipos de açúcares são considerados maléficos para crianças portadoras de TEA (DIAS, 2018).

O tratamento nutricional sugerido para os pacientes com TEA baseia-se no controle dos sintomas do trato gastrointestinal (TGI) e na implementação de uma dieta de exclusão de glúten e caseína associada à suplementação individualizada com micronutrientes que irão auxiliar na melhora dos sinais e sintomas (ADAMS et al., 2018; CARREIRO, 2018).

Devido a diversos fatores envolvidos a criança com autismo, acaba se tornando propensa nas alterações de distúrbios gastrointestinais, incluindo dor abdominal, isso está relacionado a problemas comportamentais alimentares, como recusa a alimentos e seletividade sensorial na ingestão que contribuem para o desenvolvimento de sintomas clínicos (HUGHES et al., 2018)

A alimentação é fundamental para o bom desenvolvimento físico e psicológico do paciente com TEA (FARIA et al., 2021). Entretanto, compreende-se que cada criança diagnosticada com TEA possui diferentes necessidades, por isso a importância da dieta individualizada em função da necessidade distinta de cada um (MOURA et al., 2021).

Os problemas alimentares é uma realidade entre os autistas, o que afeta negativamente a qualidade de vida as crianças com autismo, assim surge a importância do acompanhamento nutricional desde cedo, para que seja elaborado um plano alimentar nutritivo e equilibrado (BOTTAN et al., 2020).

A avaliação clínica é a semiologia nutricional, ou seja, a observação de sinais e sintomas, que são indicadores de desidratação, carência ou excesso de nutrientes, alterações metabólicas, entre outros. Porém, deve ser correlacionado sempre em conjunto com as outras avaliações para fechar o diagnóstico e elaborar as condutas nutricionais. Neste exame físico, deve-se avaliar, por exemplo, a pele, a face, as unhas, os cabelos, as mucosas dos olhos e a boca (DUARTE, 2018).

A dieta demonstrou ser um dos fatores ambientais mais influentes que modulam a composição da microbiota intestinal, o cérebro e o comportamento. Dados clínicos e pré-clínicos mostraram como diferentes fontes de dieta afetam significativamente a composição da microbiota intestinal e o humor em indivíduos diagnosticados com transtornos como TEA (CRYAN, 2019).

Vale destacar, ainda, que a disbiose intestinal reflete em alterações na microbiota, onde um microbioma intestinal saudável possui diversas bactérias, principalmente bifidobactérias e lactobacilos, que são responsáveis pelo fortalecimento do sistema imunológico, entretanto, no organismo dos indivíduos portadores do espectro autista, existe um desequilíbrio dessas bactérias benéficas e o consequente crescimento anormal de bactérias patogênicas, resultando em uma diminuição do sistema imunológico, processos inflamatórios e o aumento das alterações na permeabilidade intestinal, o que leva ao aumento expressivo das alterações comportamentais nestes indivíduos (DO CARMO CUPERTINO, 2019).

A nutrição tem um papel importante no tratamento e na evolução dessas crianças, pois, a partir da intervenção nutricional, os sintomas podem ser tratados e reduzidos (LIMA, 2018).

4 | METODOLOGIA

4.1 Amostra

A amostra compreende 41 artigos e trabalhos acadêmicos que contemplam a temática selecionada a partir de pesquisa nos bancos de dados. Foram selecionados 41 trabalhos, sendo artigos de revisão de literatura e estudos clínicos, a fim de se realizar a discussão. Essa revisão sistemática de literatura busca consolidar informações já estudadas a respeito das intercorrências de uma nutrição adequada para o neurodesenvolvimento de crianças com TEA, a partir de pesquisas e discussões realizadas no recorte temporal especificado, 2018 a 2023.

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram artigos científicos, onde foram avaliados inicialmente o título e resumo de acordo com a temática entre o período de 2018 a 2023 na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

4.2.2 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão, foram excluídos editoriais, resumos/comentários, matérias de jornais, artigos que não se relacionasse com tema e que foram publicados anteriormente ao ano de 2018.

4.3 Delineamento sistemático da literatura

Este estudo propõe uma revisão sistemática da literatura para investigar a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com Transtorno do Espectro Autista. Para a realização desta pesquisa foi necessário seguir uma série de passos os quais são padrão de rigor metodológico: 1) definir o tema do estudo; 2) revisar a literatura; 3) analisar e organizar os dados disponíveis; 4) elucidar e qualificar os resultados do estudo; 5) apresentar e publicar a revisão da literatura qualificada e selecionada de forma clara e sucinta, mencionando as particularidades dos estudos utilizados para compor a discussão dos mesmos (ALBUQUERQUE; AVILA; BARROS, 2022).

A construção do assunto de pesquisa foi realizada por meio de uma abordagem qualitativa e quantitativa em fontes secundárias, partindo das respostas à seguinte pergunta: qual a relação entre o autismo e a microbiota intestinal no neurodesenvolvimento?

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A pesquisa eletrônica foi feita nos principais bancos de dados acadêmicos, incluindo PubMed, Scielo e Google acadêmico, utilizando uma combinação de palavras-chave relevantes, como “eixo -intestino-cérebro AND microbiota intestinal”, “neurodesenvolvimento”, “Transtorno do Espectro do Autismo” e seus sinônimos. Foram incluídos estudos publicados entre os anos 2018 e 2023, escritos em inglês, espanhol ou português. Estudos experimentais, estudos de coorte e estudos de caso-controle foram considerados.

Espera-se que esta revisão sistemática forneça uma visão abrangente sobre a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA, pois, é um campo promissor, mais ainda em evolução. Foram examinados estudos que investigam a composição da microbiota intestinal, as alterações funcionais e metabólicas associadas à microbiota intestinal de crianças com o transtorno do espectro autista. A compreensão dos

mecanismos envolvidos e o desenvolvimento de intervenções direcionadas à microbiota intestinal podem ter implicações importantes para o manejo clínico e contribuir para o avanço de estratégias terapêuticas e nutricionais complementares mais eficazes para essa população.

O processo de seleção das publicações, o número de publicações incluídas e excluídas, bem como os motivos de exclusão, estão apresentados no fluxograma (**Figura 4**) (ALBUQUERQUE; AVILA; BARROS, 2022). Este tipo de pesquisa concentrada em uma pergunta bem definida, que tem como objetivo identificar, escolher, avaliar e resumir as evidências relevantes disponíveis.

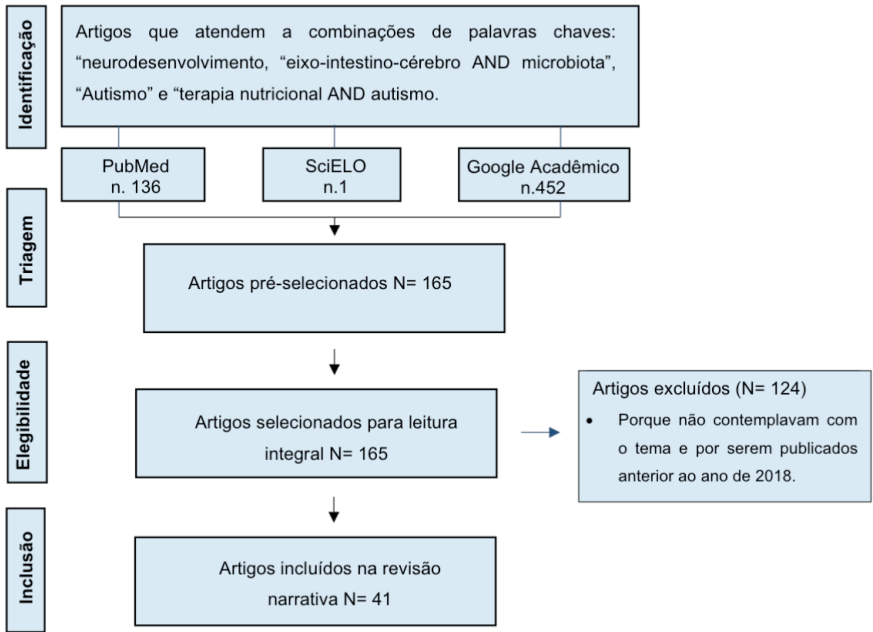


FIGURA 4. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE AMOSTRA DE ARTIGOS INTEGRANTES DA REVISÃO
FONTE: Elaboração própria, 2023

Selecionada a amostra final das publicações a serem revisadas, organizou-se e categorizou-se os resultados relacionados à questão norteadora do estudo. Os resultados extraídos foram apresentados em um quadro resumido (X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X7, X8, X9, X10, X11) e identificados de acordo com o título, autores e ano de publicação. A interpretação dos resultados foi baseada na comparação dos dados obtidos e sua conexão com outras produções científicas relacionadas à temática de interesse.

5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Fora analisados 11 estudos consultados através dos bancos de dados e que incluem os critérios de elegibilidade. Todas as pesquisas se averiguaram de pesquisas qualitativas de revisão de literatura, revisão narrativa da literatura, revisão integrativa da literatura, revisão bibliográfica sistemática, revisão sistemática da literatura e artigos de revisão que foram identificados através de título, resumo e anos de publicação. A análise dos textos procura respostas para indagação norteadora que adveio na edificação de um quadro sintetizado apresentado a seguir:

AUTOR (ES) ANO	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
X1 Silva; Araújo; Vasconcelos, 2020	Intervenção nutricional no tratamento da disbiose intestinal em crianças com transtorno do espectro autista: uma revisão de literatura	Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada em setembro de 2020.	Revisar na literatura o impacto da intervenção nutricional no tratamento da disbiose intestinal em crianças com TEA	Estudos indicam que a intervenção nutricional tem demonstrado resultados eficazes no tratamento da disbiose, resultando em melhoras significativas no comportamento de crianças com autismo.
X2 Fonseca; Piedade; Silva, 2022	O estudo do eixo intestino-cérebro e sua influência em doenças neurodegenerativas - uma revisão de literatura	Trata-se de uma revisão narrativa de literatura dos últimos onze anos, com caráter qualitativo.	Evidenciar a influência da microbiota intestinal sobre doenças neurodegenerativas, ressaltando a importância da manutenção de bons hábitos alimentares desde a infância.	Com base nos 40 estudos analisados dos últimos onze anos, verificou-se que a microbiota intestinal tem influência na relação intestino cérebro, a associação que existe entre as doenças neurodegenerativas e o desequilíbrio da microbiota intestinal; e como auxílio no manejo dessas doenças as estratégias nutricionais.
X3 Sabino; Belém, 2022	A relação do transtorno do espectro autista e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa	Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura	Relacionar a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal, contribuindo para identificação de aspectos relevantes que podem acentuar o quadro clínico, e evidenciar as relações e a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal.	Foram identificados 52 manuscritos e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 11 artigos que evidenciam o agravamento do TEA por fatores intrínsecos à microbiota intestinal.

<p>X 4 Gomes et al., 2022</p>	<p>A importância da nutrição adequada em crianças portadora de transtorno do espectro do autismo e melhoria de vida.</p>	<p>O estudo classifica como revisão bibliográfica sistemática (Lopes et al., 2008).</p>	<p>O objetivo geral desta pesquisa é avaliar a importância da alimentação saudável para crianças portadoras de Transtorno do Espectro Autismo.</p>	<p>As narrativas apresentam que os estudos realizados comprovam uma melhora significativa na ingestão de vitaminas e minerais, resultando na melhoria da qualidade de vida das crianças, nesse sentido é necessário uma ampliação dos estudos voltados para as características e padrões alimentares das crianças com TEA, visando a descoberta de novos estudos que possam auxiliar os pais e/ou responsáveis a conduzir o processo nutricional quanto a aceitabilidade</p>
<p>X 5 Bruni et al., s.d.</p>	<p>Microbiota intestinal e os fatores que influenciam em sua formação.</p>	<p>Revisão da literatura.</p>	<p>O objetivo desse trabalho é analisar os aspectos determinantes para o estabelecimento de uma MI saudável no início da vida.</p>	
<p>X 6 ROSEN, N. E. et al. (2021)</p>	<p>The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond</p>	<p>Artigo de revisão de literatura</p>	<p>Analisar o impacto do DSM-III e seus sucessores no campo do autismo - tanto em termos de trabalho clínico quanto de pesquisa.</p>	<p>É possível observar a categorização do TEA desde Leo Kanner e como os estudos incluíram abordagens dimensionais no diagnóstico, conceituando os avanços desde o primeiro estudo até a produção do DSM-5, sugerindo abordagens futuras.</p>
<p>X 7 JUTLA, A.; FOSS-FEIG, V. J. (2022).</p>	<p>Autism spectrum disorder and schizophrenia: an updated conceptual review.</p>	<p>Artigo de revisão sistemática da literatura</p>	<p>Analisar, a partir de uma revisão de estudos desde 2013, a convergência entre autismo e esquizofrenia, categorizando em: sintomas e comportamento, percepção e cognição, biomarcadores, e risco genético e ambiental.</p>	<p>Constatou-se a escassez de estudos na área que avaliem metodologias claras de diagnóstico para TEA e SCZ e que, embora muitas pesquisas clínicas considerem as características do TEA em adultos com esquizofrenia, o inverso não tem sido muito realizado. Ficou claro que cada vez mais o TEA tem sido diagnosticado na vida adulta sendo possível detectar e distinguir ambos os transtornos.</p>

<p>X 8</p> <p>SAAD, A.K. et al. (2022)</p>	<p>Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities</p>	<p>Artigo de revisão.</p>	<p>Discutir o impacto de vários neuromoduladores endógenos e agentes farmacológicos no feto durante a gravidez, manifestados em vários aspectos do neurodesenvolvimento.</p>	<p>Verificou-se que distúrbios do neurodesenvolvimento, dentre os quais o TEA, incorporam deficiências em vários neuromoduladores, interferindo na maturação adequada e nas funções vitais do cérebro. Dentre as causas atribuídas a isso estão: mutações genéticas, insultos ambientais, incluindo agentes farmacológicos utilizados durante a gravidez.</p>
<p>X 9</p> <p>GIRAULT, J. B., PIVEN, J. (2020)</p>	<p>The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Revisar estudos de neuroimagem do desenvolvimento do cérebro em TEA desde o nascimento até a infância relacionando a mecanismos neurobiológicos.</p>	<p>Os fenótipos cerebrais observados proporcionaram descobrir o supercrescimento cerebral, aumento dos volumes de fluidos extra-axiais, desenvolvimento alterados da substância branca e padrões de conectividade estrutural em indivíduos com TEA</p>
<p>X 10</p> <p>MASINI, E. et al. (2020)</p>	<p>An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Fornecer uma visão geral dos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais que contribuem para a patogênese do TEA.</p>	<p>Considerando a atividade sináptica, foi possível observar diversos genes candidatos a TEA, como o CAPG que codifica a arquitetura da actina, além de também aberrações epigenéticas como alteração de metilação do DNA e microRNA para a etiologia do TEA. Como fatores ambientais, constatou-se a idade dos pais, a exposição fetal a esteroides sexuais e deficiência de micronutrientes.</p>
<p>X 11</p> <p>KATTAB et al. 2020</p>	<p>Risk Factors Diagnosis Prognosis and Treatment of Autism</p>	<p>Trata-se de uma revisão discursiva realizada em Maio de 2020.</p>	<p>Fornecer etapas práticas que podem ser usadas para reduzir a incidência e a gravidade do TEA, bem como o prognóstico e o tratamento do autismo.</p>	<p>A conscientização pré-natal e pré-gravidez de fatores ambientais, incluindo recomendações contra casamento consanguíneos, informações sobre nutrição maternal ideal e a importância de limitar a exposição a toxinas e poluentes são essenciais. Além disso, em relação aos fatores de risco biológico, a triagem genética e o monitoramento pós-natal precoce de alimentação infantil, nutrição e contato visual ajudarão a fornecer o tratamento mais precoce possível.</p>

QUADRO 1. ORGANIZAÇÃO DAS REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NA REVISÃO DA LITERATURA DE ACORDO COM AUTOR, ANO DE PUBLICAÇÃO, TÍTULO DO ARTIGO, TIPO DE ESTUDO, OBJETIVO E PRINCIPAIS RESULTADOS CONFORME OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.

FONTE: Elaboração própria, 2023

Considerando a dificuldade de diagnosticar TEA na infância, haja vista o desconhecimento de uma etiologia específica, muitos estudos foram realizados com o fim de identificar aspectos biológicos, genéticos e ambientais que atuam como fatores determinantes no desenvolvimento do TEA. Cabe considerar que o avanço desses estudos possibilitou a inclusão do TEA no DSM-5 enquanto um transtorno do neurodesenvolvimento, conforme X6.

Em uma perspectiva histórica, desde o primeiro estudo, dirigido por Leo Kanner, até se chegar ao DSM-5, muitos avanços foram notados, sobretudo na abordagem dada ao TEA, dentre os quais é possível perceber uma nova abordagem dimensional que é capaz de fornecer informações clínicas mais eficazes por capturar os perfis fenotípicos de indivíduos com TEA com uma maior heterogeneidade apresentada em X6. Entre os especificadores dos sintomas listados, encontram-se o funcionamento cognitivo (de deficiência intelectual até inteligência superior), o comprometimento da linguagem e condições psicológicas e médicas concomitantes. No tocante à sintomatologia, o estudo de X6 considera que há uma melhor compreensão da importância do diagnóstico correto do TEA ao passo que há mais ferramentas capazes de verificar a natureza do desenvolvimento de suas principais características.

A respeito dessas características, X7 discute a relação que, por muito tempo, foi estabelecida entre TEA e Esquizofrenia, transtornos que, apesar de compartilharem várias características, possuem diagnósticos distintos. Há diferenças tanto no momento do diagnóstico (de TEA durante a infância enquanto SCZ acontece na adolescência e quando adulto), além do crescimento cerebral em indivíduos com TEA em relação à redução da espessura cortical na pré-adolescência como fator sintomático da esquizofrenia. Há pontos convergentes entre ambos os transtornos, no entanto, tem se compreendido mais as características de TEA em SCZ do que indivíduos com TEA e SCZ, sobretudo porque, apesar de ter seu diagnóstico na infância, cada vez mais tem se reconhecido TEA em adultos tanto com base em exames genéticos, quanto neurobiológicos.

Por outro lado, mas ainda em relação ao diagnóstico de TEA, X8 questiona e discute a sinaptogênese como fator que interfere no TEA a partir do neurodesenvolvimento já na gestação. Isso acontece porque, como uma grande quantidade de células é mobilizada para auxiliar no processo sináptico, quando expostas a alguma inflamação, podem desencadear ativação imune anormal, interferindo na maturação adequada e funções vitais do cérebro. Dentre as razões dessa interferência foi-se constatado que mutações genéticas (sobretudo no receptor GABA) e insultos ambientais como o uso de drogas e medicamentos benzodiazepínicos ou valproato durante a gestação, ainda que tais medicamentos possam ser utilizados mais tarde para corrigir doenças nos sistemas neuromoduladores.

X9 percebe, a partir da análise de neuroimagens do TEA inicial, incluindo ressonâncias magnéticas estruturais, de difusão e funcional desde pós-natal até a pré-escola, alterações características na estrutura e funcionamento cerebral que são indicativos de TEA além das

alterações nos neuromoduladores. Dito isso, foi percebido o supercrescimento cerebral, aumento dos volumes de fluidos extra-axiais, desenvolvimento alterado da substância branca e padrões de conectividade estrutural e funcional aberrantes em indivíduos com TEA que se relacionam a mecanismos que regem a poda sináptica, corroborando ao estudo de X8. Isso demonstra a importância da neuroimagem para identificar o risco de TEA e propor intervenções pré-sintomáticas eficazes.

Outro ponto a ser levado em consideração é a relação microbiota intestinal com o cérebro. Isso porque, aquela exerce influência neste na medida que doenças neurodegenerativas estão ligadas a um desequilíbrio da microbiota intestinal, conforme elencado por X2 e X3, sendo discutido, sobretudo, o agravamento do TEA relacionado tal desequilíbrio do funcionamento intestinal.

O desenvolvimento da microbiota intestinal nos primeiros meses de vida é determinante na saúde atual e futura da criança, conforme discutido em X5, e quando a alimentação inicial, com o leite materno, é deficiente de HMO com uma maior quantidade de proteína ocasiona em uma microbiota mais diversa, a qual é utilizada por diversos patógenos oportunistas. Dessa forma, são necessárias intervenções nutricionais que levem em consideração as necessidades do indivíduo, como insuficiência vitamínica, aumento de estresse oxidativo e capacidade reduzida de transporte de energia.

X10 busca elencar alguns outros fatores responsáveis pelas aberrações epigenéticas na etiologia do TEA, dentre os quais há metilação do DNA e desregulação do microRNA em várias matrizes, como saliva, sangue, tecidos cerebrais. Outro ponto discutido é com respeito aos fatores ambientais que interferem na etiologia do TEA, reforçando o que já foi discutido, sobretudo a respeito do uso de drogas durante a gestação, e relacionando à idade dos pais e a alguma deficiência de micronutrientes durante a gravidez.

Logo, em X11 corrobora-se a importância da realização do pré-natal e de correta alimentação e nutrição maternal, uma vez que podem tornar-se fatores ambientais para o desenvolvimento de TEA, sobretudo quando há casamento consanguíneo, de forma que é preciso limitar a exposição a toxinas e poluentes. X11 ainda ressalta a importância de se monitorar a alimentação infantil precocemente, desde o pós-natal para se propor o melhor tratamento possível.

Em relação à importância de uma nutrição adequada, X1 evidencia que esta, quando realizada de maneira interventiva, pelo auxílio de profissionais, tem garantido resultados bastante eficazes, dentre os quais é possível citar a melhoria no comportamento a partir do tratamento da disbiose. X4 confirma que intervenções nutricionais em crianças com TEA tem impactado em melhoria no metabolismo da metionina, capacidade de metilação celular, diminuição de sintomas de TEA e hiperatividade, além de melhoria na comunicação e interação social.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise de diversos estudos e evidências científicas, concluímos que a microbiota intestinal exerce uma influência significativa no neurodesenvolvimento de crianças com transtorno do espectro autista. O TEA é uma condição complexa caracterizada por déficits na comunicação social, interações sociais restritas e padrões repetitivos de comportamento. Embora a causa exata do TEA ainda seja desconhecida, pesquisas recentes têm apontado para a importância da microbiota intestinal na sua etiologia.

A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos que residem no trato gastrointestinal, desempenha um papel fundamental na regulação do sistema imunológico, na produção de neurotransmissores e na modulação da inflamação. Estudos têm mostrado que crianças com TEA apresentam alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal em comparação com crianças neurotípicas. Essas alterações podem contribuir para a manifestação dos sintomas do TEA.

A interação entre a microbiota intestinal e o cérebro ocorre por meio de vias complexas e multifatoriais, incluindo a comunicação neuroendócrina, o sistema imunológico e o nervo vago. A microbiota intestinal pode afetar a função cerebral e o neurodesenvolvimento por meio da produção de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que têm propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras.

Além disso, a microbiota intestinal está envolvida na regulação do eixo intestino-cérebro, que desempenha um papel importante na regulação do humor, comportamento e função cognitiva. Disfunções nesse eixo têm sido associados a distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo o TEA. Acredita-se que a modulação da microbiota intestinal por meio de intervenções dietéticas, probióticos ou transplante fecal possa ter efeitos benéficos no neurodesenvolvimento e nos sintomas do TEA.

No entanto, é importante ressaltar que a influência da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento em crianças com TEA ainda é um campo de pesquisa em desenvolvimento. São necessários estudos adicionais para elucidar as relações de causa e efeito e determinar as estratégias terapêuticas mais eficazes. Apesar disso, as descobertas até o momento sugerem uma abordagem promissora no tratamento e manejo do TEA.

Em resumo, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no neurodesenvolvimento de crianças com TEA. As alterações na composição e função da microbiota intestinal podem contribuir para a manifestação dos sintomas do TEA, e intervenções direcionadas à modulação da microbiota intestinal podem ter efeitos benéficos no neurodesenvolvimento e na qualidade de vida dessas crianças.

Sugere-se que sejam feitas mais pesquisas para uma compreensão completa desses mecanismos e para o desenvolvimento de terapias específicas baseadas na microbiota intestinal.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. B., et al. (2018). Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. **Nutrients**; 10 (3): 369.

AL-DBASS, A. M., et al. "Association of Diabetes and Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Study in a Rodent Model of Autism." **Journal of molecular neuroscience**, vol. 72, no. 2, 25 Sept. 2021, pp. 349-358, Disponível em: <Association of Maternal Diabetes and Autism Spectrum Disorders in Offspring: a Study in a Rodent Model of Autism - PubMed (nih.gov)> . Acesso em: 15 May. 2023.

ALMEIDA, J.M.; NADER, R.G. M.; MALLET, A.C.T. Microbiota intestinal nos primeiros mil dias de vida e sua relação com a disbiose. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 2, pág. e35910212687, 2021. DOI: 10.33448 / rsd-v10i2.12687. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12687>. Acesso em: 18 mai. 2023.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

ÂNGELO, K. H. de A. et al. **Suplementação nutricional como abordagem terapêutica no transtorno do espectro autista**: Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 9, 2021

ANGELUCCI, F., CECHOVA, K., AMLEROVA, J., & HORT, J. (2019). **Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer 's disease**. *Journal of Neuroinflammation*, 16, 108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530014/>

ANUNCIACÃO, L. L. et al. "Violência Contra Crianças E Adolescentes: Intervenções Multiprofissionais Da Atenção Primária à Saúde Na Escola." *Saúde em Debate*, v. 46, no. Spe3, Nov. 2022, p. 201-212.

ARAÚJO, L. S. B. de P. **Manual de Orientação Transtornos do Espectro do Autismo**. p. 1-24, 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ped. Desenvolvimento_-_21775b-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf. Acesso em: 06 abr. 2023.

ARBERAS, C.; RUGGIERI, V. "Epigenetic Mechanisms Involved in the Genesis of Autism." *Medicina*, v. 82, Suppl I, no. I, 02 Feb. 2022, pp. 48-53, Disponibilidade em: < [Mecanismos epigenéticos envolvidos na gênese do autismo] - PubMed (nih.gov)> . Accessed: 05 May. 2023.

ARBERAS, C.; RUGGIERI, V. Autismo. Aspectos genéticos e biológicos. *Medicina*, v. 79, p. 16-21, 2019

ARÉVALO, B. E. S. (2018). Valoración nutricional en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista en la Fundación Autismo Ecuador en el período mayo– septiembre. Trabalho de conclusão (Nutrição) – Universidade de Santiago.

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.

BARRON, A. et al. "Preeclampsia and Neurodevelopmental Outcomes: Potential Pathogenic Roles for Inflammation and Oxidative Stress?" *Molecular Neurobiology*, vol 58, no. 6, 1 June 2021, pp. 2734-2756. Disponível em: <Pré-Eclâmpsia e Resultados do Neurodesenvolvimento: Potenciais Papéis Patogênicos para Inflamação e Estresse Oxidativo? - PubMed (nih.gov)> Acesso em: 15, May 2023.

BERGH, Bea R.H.V.D., et al. **Prenatal Developmental Origins of Behavior and Mental Health: The Influence of Maternal Stress in Pregnancy.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 117, no. 1, Out. 2020, pp. 26-64. Disponível em: <Origens do comportamento e da saúde mental no desenvolvimento pré-natal: a influência do estresse materno na gravidez - ScienceDirect> Acesso em: 25 jun. 2023.

BÖLTE, S.; GIRDLER, S.; MARSCHIK, P. B. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 7, p. 1275-1297, 2019

BOTTAN, G. P., DUARTE, C. N., DOS SANTOS SANTANA, J. R., MENDES, R. D. C. D., SCHMITZ, W. O. (2020). Analisar a alimentação de autistas por meio de revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 100448-100470

CARREIRO, D. M. (2018). Abordagem nutricional na prevenção e tratamento do autismo. Metha.

CHENGZHONG, Wang et al. **Fatores Pré-Natais, Perinatais e Pós-Natais Associados ao Autismo: Uma Meta-análise.** *Journals Medicine*, May 2017, Disponível em: <Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados... :Medicina (lww.com)> Acesso em: 25 Jun 2023.

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.

COWAN, M.; PETRI, W. A., Jr. Microglia: Immune Regulators of Neurodevelopment. **Frontiers in immunology**, v. 9, 2018.

CRESPI, B. J. The hallmarks of autism. **Front Psychiatry**, 2022

CRESTANI, J. Riscos Ambientais: quais são, como podem impactar e sua empresa e como se prevenir?. **Mutuus Seguros**, Canoas-RS, 02 Fev. 2022. Disponível em: <Riscos Ambientais: O que são, 5 tipos e como se prevenir deles (mutuus.net)>. Acesso em: 30 Abr. 2023.

CRYAN, J. F. et al. “The Microbiota-Gut-Brain Axis”. *Physiological Reviews*. v. 4, p. 10 1877-2013,2019.

CRYAN, J. F., et al. (2019). The microbiota-gut-brainaxis. *PhysiolRev*; 99 (4): 1877-2013

CRUMP, Casey et al. **Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism.** *Pediatrics*, vol. 148, no. 3, 11 Ago. 2021, p. e2020032300, Disponível em: <PREMATURIDADE OU TERMO PRECOCE E RISCO DE AUTISMO - PMC (nih.gov)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

DE OLIVEIRA MARIANO, Ana Carolina et al. **Autismo e as desordens gastrointestinais.** *Arquivos do MUDI*, v. 23, n. 3, p. 387-398, 2019.

DE OLIVEIRA TONINI, Ingrid Gabriela; VAZ, Diana Souza Santos; MAZUR, Caryna Eurich. **Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais.** *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e499974303-e499974303, 2020.

DERBYSHIRE, Emma and Rima OBEID. **Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days.** *Nutrients*, vol. 12, no. 6, 10 June 2020, p. 1731, Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061731>.

Dias PAR, Martins ER, Guazzelli JI, Póvoa k CC, Silva LM B, Araújo LB, et al. **Influência de sintomas gastrointestinais na qualidade de vida em crianças portadoras do Transtorno do Espectro Autista.** *Rev Eletr Acer Saúde*. 2021; 13(3): e6582. doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e6582.2021>.

DIAS, E. C. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática. *Revista Cuidarte, Minas Gerais*, v. 9, n.1, p.1-16, 2018

DO CARMO CUPERTINO, Marli et al. **Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro.** *ABCS Health Sciences*, v. 44, n. 2, 2019

Duarte, C. P., & Hora, C. L. (2018) da. Intervenção comportamental para problemas relacionados à alimentação. In: Duarte, C. P., Silva, L. C., & Velloso, R. L. (2018) Estratégias da análise do comportamento aplicada para pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo. *Memnon*, 311-329.

Essa, M. M. (2020); Qoronfleh, M. W. (ed.) *Advances in Neurobiology*. Berlin: Springer

Faria, L. C. M., Santos, A. C. F., & Vieira, K. H. (2021). Avaliação dos hábitos alimentares de crianças com o Transtorno do Espectro Autista (TEA): um estudo de caso. *Bionorte*, 10(2), 149-154

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.

GIRAULT, J. B., PIVEN, J. The Neurodevelopment of Autism from Infancy Through Toddlerhood. *Neuroimaging Clin N Am*, v.30, n. 1, 2020.

GOMES, Patrícia Carneiro; DA COSTA MAYNARD, Dayanne. **Relação entre o hábito alimentar, consumo de probiótico e prebiótico no perfil da microbiota intestinal: Revisão integrativa.** *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 9, n. 8, 2020.

HAYES, J.; FORD, T.; McCABE, R.; RUSSELL, G. Autism diagnosis as a social process. *Autism: the international journal of research and practice*, v. 26, n. 2, 2022.

HOSSEINI, S. A.; MOLLA, M. Asperger Syndrome. **StatPearls Publishing**, 2023.

Hughes, H. K., & Rose, D. (2018). Ashwood, P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports Davis*, (18), 81.

ILLIANO, P. et al. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *The FEBS journal* vol. 287,5 (2020): 833-855. doi:10.1111/febs.15217

JÚNIOR, Francisco P. “Análise Identifica os 102 Genes mais Importantes para o Autismo.” *TISMOO*, 30 Jan. 2020. Disponível em: <Análise identifica os 102 genes mais importantes para o autismo - Tismoo> Acesso em: 11 Mai. 2023.

JUTLA, A.; FOSS-FEIG, V. J. Autism spectrum disorder and schizophrenia: an updated conceptual review. *Autism Research*, v. 15, n. 3, 2022.

KATTAB, Azhar et al. “Risk Factors Diagnosis Prognosis and Treatment of Autism”. *Frontiers in Biocience*. Qatar, Vol. 25, no. 9, 2020, pp. 1682-1717, <https://doi.org/10.2741/4873>.

- KAWANO, S.; BABA, M.; FUKUSHIMA, H.; MIURA, D.; HASHIMOTO, H.; NAKAZAWA, T. Autism-associated ANK2 regulates embryonic neurodevelopment. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 605, p 45–50, 2022.
- KERCHES, Deborah. “Síndrome do X Frágil e Autismo”. *BLOG Dra. Deborah Kerches Neuropediatria*, 27 May. 2020. Disponível em: < Síndrome do X Frágil e autismo - Dra. Deborah Kerches (dradeborahkerches.com.br)> . Acesso em: 05 May. 2023.
- KONKEL, Lindsey. All in the Family: What Multigenerational Cohorts Are Revealing about Potential Environmental Impacts on Neurodevelopment, Nova Jersey, v. 127, n. 7, p. 1-6. Jul. 2019.
- L. BERG, Elizabeth *et al.* Jornal de Transtornos do Neurodesenvolvimento: Resultados Transacionais Relevantes para Distúrbios do Neurodesenvolvimento após Exposição Precoce de Ratos ao Clorpirifós. **SPRINGER NATURE: Bio Med Central Ltd unless otherwise stated. Part of Springer Nature**, 16 Dez. 2020. Disponível em; <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-020-09342-1#citeas> . Acesso em: 30 abr. 2023.
- Lázaro CP, Siquara GM, Pondé MP. **Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no Transtorno do Espectro Autista: estudo de validação.** J Bras Psiq. 2019; 68(4): 191-199. doi: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000246>.
- 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.
- LI, W.; POZZO-MILLER, L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. **J Neurosci Res.** v. 98, n. 11, 2020.
- Lima, G. B. F. (2018). A Influência Da Nutrição Em Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista.
- MACIEL, Erika A. F., et al. “**Alterações Epigenéticas no Transtorno do Espectro Autista: Revisão Integrativa de Literatura.**” *ResearchGate, Society and Development*, 2021, Disponível em: < (PDF) Alterações epigenéticas no transtorno do espectro autista: revisão integrativa de literatura (researchgate.net)> Acesso em: 25 Jun. 2023.
- MAGAGNIN, Tayná et al. **Aspectos alimentares e nutricionais de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista.** Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 31, 2021.
- MASINI, E. *et al.* An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. **Int J Mol Sci.** v. 21, n. 21, 2020.
- MATSUZAKI, Hideo, and FUKUNAGA, Kohji. “Editorial: Environmental Risk Factors in Autism Spectrum Disorder.” *Frontiers in Psychiatry*, 23 Aug. 2022. Disponível em: < Fronteiras | Editorial: Fatores de risco ambientais no transtorno do espectro autista (frontiersin.org)> . Acesso em: 03 Mai. 2023.
- MONTEIRO, M. A. *et al.* Autism Spectrum Disorder: a systematic review about nutritional interventions. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 020.

MOON, S. J. *et al.* Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 9, 2019.

Moura, G. V., da Silva, R. R., & Landim, L. A. D. S. R. (2021). Seletividade Alimentar Voltada Para Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista (TEA): Uma Revisão Da Literatura. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, 4(1), 14-19.

NEWSCHAFER, Craig J., et al. **The Association Between Parental Age and Autism-Related Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism.** *Autism Research*, vol. 13, no. 6, 21 Apr. 2020, pp. 998-1010, Disponível em: <A Associação entre a Idade dos Pais e os Resultados Relacionados ao Autismo em Crianças com Alto Risco Familiar para Autismo - PubMed (nih.gov)> Acesso em: 25, Jun. 2023.

Nesi, A. G., Franco, R. M., & Capel, M. M. L. (2020). A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. *Brazilian Journal of Development*, 6(8), 63306-63326. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15856>

Pignatari, Graciela. "Autismo X Genética." *Canal Autismo*, 20 Mar. 2019. Disponível em: < Autismo x genética - Canal Autismo> Acesso em: 11 Mai. 2023.

QUEIROZ, E. de M. F. **Desincubando o autismo: elaboração e validação de jogo didático com uma proposta inclusiva.** Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Naturais). Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2019.

REDAÇÃO. "Autismo é Causado por Fatores Genéticos e Ambientais, explica APAE. UNISATC, 03 Abr. 2023, Disponível em: <Autismo é causado por fatores genéticos e ambientais, explica Apae - UNISATC>. Acesso em: 03 mai. 2023.

REDAÇÃO, Acessoria de Imprensa SACT. "Autismo é Causado por Fatores Genéticos e Ambientais, explica APAE. UNISATC, 03 Abr. 2023, Disponível em: <Autismo é causado por fatores genéticos e ambientais, explica Apae - UNISATC>. Acesso em: 03 Mai. 2023.

REIS, A. C. et al. **Signs and symptoms suggestive of intestinal dysbiosis in the brazilian population: a literature review.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e56111932094, 2022. Picos, Brasil.

REICHENBERG, Abraham et al. **Risk and Protective Factors for Mental Disorders Beyond Genetics: An Evidence-Based Atlas.** *World Psychiatry*, vol. 20, no. 3, 9 Set. 2021, pp. 417-436, Disponível em: <Fatores de risco e proteção para transtornos mentais além da genética: um atlas baseado em evidências - PMC (nih.gov)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

Riccio P, Rossano R. **Undigested Food and Gut Microbiota May Cooperate in the Pathogenesis of Neuroinflammatory Diseases: A Matter of Barriers and a Proposal on the Origin of Organ Specificity.** *Nutrients*. 2019. Basel, Suíça

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

RISTORI, Maria Vittoria et al. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2812, 2019

RITZ, B. *et al.* Air pollution and Autism in Denmark. **Environ Epidemiol**, V. 2, N. 4, 2018.

ROSEN, N. E. *et al.* The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. **J Autism Dev Disord.**, v. 51, n. 12, 2021.

ROSSIGNOL, Daniel A., *et al.* "Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autismo Spectrum Disorder." *Molecular Diagnosis & Therapy*, vol. 22, no. 5, July 2018, pp. 571-593. Disponível em: <Características Clínicas e Moleculares da Disfunção Mitocondrial no Transtorno do Espectro Autista - PubMed (nih.gov)> Acesso em: 15 Mai. 2023.

Rothschild, D. *et al.* (2018) O ambiente domina a genética do hospedeiro na formação da microbiota intestinal humana 555, 210 – 215.

RUSO, Fabiele. "Saiba Mais Sobre a Síndrome de Rett e sua Relação com Autismo." *Neuro+Conecta*, 14 nov. 2018. Disponível em: <Saiba mais sobre a Síndrome de Rett e sua relação com autismo (neuroconecta.com.br)> . Acesso em: 10 mai. 2023.

SAAD, A.K. *et al.* Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities. **Pharmaceuticals** (Basel), v. 15, n. 5, 2022.

SACRAMENTO, M. J. S. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas"**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SANCTUARY, Megan R. *et al.* Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **PloS one**, v. 14, n. 1, p. e0210064, 2019

Savioli, Gisela. **Intestino - Onde tudo começa e não onde tudo termina: Tudo o que você precisa saber sobre a saúde da microbiota intestinal para ter uma vida saudável e mais feliz.** 1ª edição. São Paulo, SP: Academia, 2021.

SEDICIAS, Sheila. **Parto Prematuro: Sinais, Causas e Possíveis Complicações.** *Tua saúde*, Jun. 2021. Disponível em: <Parto prematuro: sinais, causas e possíveis complicações (tuasaude.com)> Acesso em: 25 Jun. 2023.

SCHULTZ, Maria Luiza. "Autismo e Esclerose Tuberosa: Entenda a relação entre as duas Condições." *Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE*, 11 abr. 2023, Disponível em: < Autismo e esclerose tuberosa: entenda a relação entre as duas condições (apaecuritiba.org.br)> . Acesso em: 05 mai. 2023.

SILVA, Franciane. "Síndrome de Tourette: 10 Informações Importantes." *Interhelp Internação*. Blog, 20 Fev. 2022, Disponível em: < Síndrome de tourette: 10 informações importantes - Interhelp Internação I Blog (interhelpinternacao.com.br)> . Acesso em: 05 mai. 2023.

SILVA, J. C. L. *et al.* **Microbiota intestinal e Sistema nervoso central: explorando o eixo cérebro e intestino.** Revista Neurociências, v. 30, p. 1-29, 2022.

SILVA, A. C. S., *et al.* **VIOLÊNCIA DOMÉSTICA OU VIOLÊNCIA INTRAFAMILIAR: ANÁLISE DOS TERMOS.** *Psicologia & Sociedade*, vol. 30, no. 0, 13 Dez. 2018, Disponível em: <SciELO - Brasil - VIOLÊNCIA DOMÉSTICA OU VIOLÊNCIA INTRAFAMILIAR: ANÁLISE DOS TERMOS VIOLÊNCIA DOMÉSTICA OU VIOLÊNCIA INTRAFAMILIAR: ANÁLISE DOS TERMOS >, Acesso em: 24 Jun. 2023.

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.

STOCKLER, Ingrid and WERNECK, Tatyane. “O que são Riscos Biológicos na SST e Como Prevenirlos?”. *IUS Natura*, 19 nov. 2018. Disponível em: <O que são riscos biológicos na SST e como prevenilos? (iusnatura.com.br)>. Acesso em: 04 mai. 2023.

STYLES, M.; ALSHARSHANI, D.; SAMARA, M.; ALSHARSHANI, M.; KHATTAB, A.; QORONFLEH, M. W.; AL-DEWIK, N. I. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, n. 25, n. 9, 2020.

SOUZA, Ana Paula Lemes. **Violência Intrafamiliar: Seus Impactos na Vida das Crianças e Adolescentes**. *Pontifícia Universidade Católica de Goiás*, 25 Mai. 2021. Disponível em: <Violência intrafamiliar: seus impactos na vida das crianças e adolescentes (pucgoias.edu.br)> Acesso em: 24 de Jun. 2023.

THAPAR, A., RUTTER, M. Genetic Advances in Autism. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 51, n. 12, p. 4321–4332, 2021.

TONINI, Cláudia, et al. “Losso f Mevalonate/Cholesterol Homeostasis in the Brain: A Focus on Autism Spectrum Disorder and Rett Syndrome.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 13, 1 jan. 2019, p. 3317. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284522/> . Acesso em: 10 mai. 2023.

TRAEBERT, Jeferson, et al. “Descrição Metodológica e Resultados Preliminares de Um Estudo de Coorte Sobre Influência dos Primeiros 1.000 Dias de Vida na Saúde Futura das Crianças.” *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 31 Jan. 2018, p.1-10. *SciELO Acadêmico*, Disponível em: <SciELO - Brasil - Methodological description and preliminary results of a cohort study on the influence of the first 1,000 days of life on the children's future health Methodological description and preliminary results of a cohort study on the influence of the first 1,000 days of life on the children's future health> . Acesso em: 01 Mai. 2023.

UNICEF, Fundo das Nações Unidas para a Infância. “Desenvolvimento Infantil.” **News.un.org**, s.d, Disponível em: <Desenvolvimento Infantil (unicef.org)> . Acesso em: 01 mai. 2023.

UNICEF, Fundo das Nações Unidas para a Infância. “Mudança Climática Põe Em risco 1 Bilhão de Crianças No Mundo. ONU News. **News.un.org**, 20 Ago. 2021, Disponível em: Mudança climática põe em risco 1 bilhão de crianças no mundo | ONU News . Acessado em: 30 abr. 2023.

WIEBE, A. *et al.* Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. **Clin Psychol Rev**, 2022.

YANG, Q., TIAN, J., & BO YANG, B. (2018). **Towards a better understanding of the gut-brain axis in autism spectrum disorders**: a systematic review. *World journal of gastroenterology*, 24(14), 1562–1573. doi: 10.3748/wjg.v24.i14.1562

ZHAO, H.; MAO, X.; ZHU, C.; ZOU, X.; PENG, F.; YANG, W.; LI, B.; LI, G.; GE, T.; CUI, R. GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 9, 2022.