

CENTRO UNIVERSITÁRIO
BRASILEIRONÚCLEO DE SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

ANA CLÁUDIA DOS SANTOS MACIEL
HENRIQUE SANTOS DE MEDEIROS
RAFAELA MARIA DA SILVA BRITO

**CONEXÃO ENTRE NUTRIGENÔMICA E
MICROBIOTAINTESTINAL NA MINIMIZAÇÃO DE
SINTOMAS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA – TEA**

RECIFE/2021

ANA CLÁUDIA DOS SANTOS MACIEL
HENRIQUE SANTOS DE MEDEIROS
RAFAELA MARIA DA SILVA BRITO

**CONEXÃO ENTRE NUTRIGENÔMICA E
MICROBIOTAINTESTINAL NA MINIMIZAÇÃO
DE SINTOMAS NO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA – TEA**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,
como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Professor Orientador: Prof. Me. Emerson Rogério Costa
Santiago

RECIFE/ 2021

M152c Maciel, Ana Cláudia dos Santos
Conexão Entre Nutrigenômica e Microbiota Intestinal na
Minimização de Sintomas no Transtorno do Espectro Autista -
TEA./ Ana Cláudia dos Santos Maciel; Henrique Santos de
Medeiros; Rafaela Maria Silva de Brito - Recife: O Autor, 2021.
37 p.

Orientador: Msc. Emerson Rogério Costa Santiago.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição,
2021.

1. Transtorno do Espectro do Autismo. 2. Microbiota do
Trato Gastrointestinal. 3. Interação Gene-Nutriente. I. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. II. Título.

CDU: 612.39

ANA CLÁUDIA DOS SANTOS MACIEL
HENRIQUE SANTOS DE MEDEIROS
RAFAELA MARIA DA SILVA BRITO

**CONEXÃO ENTRE NUTRIGENÔMICA E
MICROBIOTAINTESTINAL NA MINIMIZAÇÃO DE
SINTOMAS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA – TEA**

Artigo aprovado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição, pelo Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, por uma comissão examinadora formada pelos seguintes professores:

Prof.º Me. Emerson Rogério Costa
Santiago Professor Orientador

Professor (a) Examinador (a)

Professor (a) Examinador (a)

Recife, ____ de _____ de 2021.

NOTA: _____

Dedicamos esse trabalho aos nossos familiares e amigos.

AGRADECIMENTOS

À Deus e ao Universo, que conspirou ao nosso favor, justo por chegarmos até aqui sem desistir, mesmo diante dos percalços passantes em nossas vidas.

Aos nossos familiares e amigos, que tiveram toda paciência existente e nos deram apoio e incentivo emocional, financeiro, moral e estrutural, nessa maravilhosa luta que permanece até então.

Ao nosso orientador, Emerson Santiago, não apenas pelo apoio e profissionalismo, mas por nos incentivar a aprender muito além da sala de aula, estando sempre com disponível e vasto conhecimento a repassar, além do sorriso constante que nos revela a confiança de um mundo profissional esperançoso e repleto de boas expectativas.

“Mudar é difícil, mas é possível.”
(Paulo Freire)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	12
2.2 O PAPEL DO ALIMENTO FUNCIONAL ATRAVÉS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS NA MINIMIZAÇÃO DOS SINTOMAS DO TEA.....	13
2.3 A PARTICIPAÇÃO DO ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS NO AUTISMO	15
2.4 A CONEXÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O COMPLEXO NEURONAL NO TEA.....	16
2.5 ATUAÇÃO DA NUTRIGENÔMICA E SUA RELAÇÃO JUNTO À MINIMIZAÇÃO DOS SINTOMAS AUTÍSTICOS ATRAVÉS DA NUTRIÇÃO DE PRECISÃO	18
3. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS	35

CONEXÃO ENTRE NUTRIGENÔMICA E MICROBIOTA INTESTINAL NA MINIMIZAÇÃO DE SINTOMAS NO TRANSTORNODO ESPECTRO AUTISTA – TEA

Ana Cláudia dos Santos Maciel
Henrique Santos de Medeiros
Rafaela Maria da Silva Brito

Emerson Rogério Costa Santiago¹

Resumo: É uma pesquisa literária, onde serão avaliados determinados Compostos Bioativos de Alimentos – CBA's capazes de atuarem nos genes dos autistas, minimizando sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo, o que traz uma melhor qualidadede vida para o portador da doença. Sendo assim, os CBA's que serão pesquisados e aqui expostos, serão detalhados em sua eficácia quando assumem o papel da nutrigenômica, ou seja, a melhora dos sintomas a partir da interação gene-nutriente, iniciando todo o processo na microbiota do trato gastrointestinal particularmente diferenciada do autista, passando pelo eixo intestino-cerebro e atuando no sistema neuronal, reduzindo sintomas significativos relacionados ao transtorno. Tais compostos atuam como moduladores intestinal e neuronal, atuando na redução de inflamações que estão alocados desde o trato gastro intestinal – TGI até o complexo campo cognitivo-cerebral, reduzindo assim a ativação de sintomas que desencadeiam sérios problemas aos autistas quando não presentes no organismo dos pacientes autísticos.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro do Autismo, Microbiota do Trato Gastrointestinal, Interação Gene-Nutriente.

¹ Emerson Costa Santiago. Mestre. E-mail: emersoncostasantiago@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transtorno autista consiste na presença de comprometimento do desenvolvimento, das interações social e da comunicação, além da restrição de repertório de atividades e interesses, com manifestações que podem variar constantemente, a depender do nível do transtorno e da idade cronológica do acometido (APA, 2002 apud MAS, 2018).

O autismo infantil foi inicialmente, em 1943, pelo autor Kanner, que iniciou pesquisa envolvendo a relação entre autismo, esquizofrenia e psicose infantil, ten dotambém como estudioso o cientista Asperger, que em 1944 definiu o distúrbio por psicopatia autística. (TAMANAHA et al., 2008)

“Segundo dados do CDC (Center of Diseases Control and Prevention), órgão ligado ao governo dos Estados Unidos, existe hoje um caso de autismo a cada 110 pessoas. Dessa forma, estima-se que o Brasil, com seus 200 milhões de habitantes, possua cerca de 2 milhões de autistas.” (Oliveira, 2021)

Até então não existem dados oficiais no censo demográfico, embora a lei 13.861/2019, que torna obrigatória a inclusão de informações específicas sobre portadores do espectro autista, embora dados do censo escolar informem que, no Brasil, entre 2017 e 2018 ocorreu um aumento de alunos autistas matriculados em classes comuns. (SANTOS, 2020)

“Afinal, conhecer o contexto social, econômico, familiar e emocional das pessoas com TEA (Transtorno do Espectro Autista) ou com qualquer outra condição, seja ela cognitiva e/ou física, passa por entender que sua existência como sujeitos vai muito além de uma avaliação médica, sobretudo considerando que um país como o Brasil não oferece igualdade de condições em relação ao acesso de diagnósticos em saúde mental.” (Lunetas, 2021)

Entre os sinais e sintomas do autismo, pode-se dizer que foram observados comumente, atraso ou peculiaridades envolvendo desenvolvimento da linguagem, problemas relacionados ao comportamento social, estereotipias específicas e repetições, atrasos em outras áreas de desenvolvimento. Também foram relatados sintomas tais como problemas no sono, atraso neuromotor e, nutricionalmente falando, sintomas relacionados à alimentação, apresentando geralmente problemas no primeiro ano de vida (43,75%), entre os primeiro e segundo anos de vida (43,75%) ou após os dois anos de idade (12,5%).

(ZANON et al., 2014)

Dentre os transtornos nutricionais no autista, estão a seletividade alimentar, consumos sem variações e inadequados de determinados nutrientes, problemas relacionados ao processamento sensorial relacionada à sensibilidade sensorial oral

e também olfativa, determinando assim o consumo de alimentos com determinadas características que envolvam preferências e tolerância, o que restringe a variedade alimentar ingerida. (MARTA, 2020)

Quanto à influência da nutrigenômica, esta tem participação ativa na redução dos sintomas autísticos e trata da interação entre gene e nutriente,

“variações genéticas incluem mutações relativamente raras e aquelas mais comuns, como polimorfismos de base única (SNPs) e variação no número de cópias (CNVs). Esses podem afetar a extensão da influência da nutrição na expressão gênica de maneira significativa. As mutações envolvem uma mudança na sequência do DNA e isso pode resultar na perda ou mudança da função gênica. [...] Elas desempenham um papel essencial nas respostas individuais à nutrição e são importantes nas respostas neurais e cognitivas a nutrientes específicos.” (DAUNCEY, 2012)

Como exemplo de nutrigenômicos que influenciam na minimização dos sintomas autísticos, podemos citar os alimentos microbióticos, que teria um papel importante na modulação e oxirredução a partir da microbiota intestinal e sobre ômega 3, que seria responsável pela minimização de sintomas pró-inflamatórios relatados no funcionamento das conexões neuronais do paciente autista, os quais serão detalhados nos resultados dessa revisão aqui produzida.

Diante do exposto, esse trabalho objetiva apontar os elementos nutrigenômicos como redutores dos sintomas no Transtorno do Espectro Autista – TEA, envolvendo a participação da microbiota intestinal na minimização dos processos inflamatórios neuronais responsáveis por essa evolução, onde serão especificados o papel dos compostos bioativos alimentares (CBA’s) na relação intestino-cérebro junto à neuromodulação antiinflamatória e na redução de sintomas típicos.

Descritores | *Descriptors*: Transtorno do Espectro Autista | *Autism Spectrum Disorder*, Microbiota Intestinal | *Intestinal Microbiota*, Compostos Bioativos | *Phytochemicals*, Nutrigenômica | *Nutrigenomics*.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA – TEA

De acordo com as autoras Griesi-Oliveira e Sertié (2017),

“o transtorno do espectro autista (TEA) é um grupo de distúrbios do desenvolvimento neurológico de início precoce, caracterizado por comprometimento das habilidades sociais e de comunicação, além de comportamentos estereotipados. Embora definido por estes principais sintomas, o fenótipo dos pacientes com TEA pode variar muito, abrangendo desde indivíduos com deficiência intelectual (DI) grave baixo desempenho em habilidades comportamentais adaptativas, até indivíduos com quociente de inteligência (QI) normal, que levam uma vida independente. Estes indivíduos também podem apresentar uma série de outras comorbidades, como hiperatividade, distúrbios de sono e gastrintestinais, e epilepsia. Estima-se que o TEA afete 1% da população e seja quatro vezes mais prevalente entre homens do que entre mulheres.”

O termo autismo foi utilizado cientificamente, pela primeira vez, em 1906, através do estudioso Plouller, e disseminado 1911 por Eugen Bleuler, que acreditava o transtorno estar relacionado à sintomas básicos da esquizofrenia. Mas foram os autores Hans Asperger e Leo Kanner que, entre os anos de 1943 e 1944 publicaram artigos que revolucionaram o estudo sobre o tema, responsável por dar início a toda uma saga científica que estuda o autismo em toda sua profundidade até os dias de hoje, onde o tema se ampliou ao ponto de abranger diversas outras atipias neuronais, relacionando-as ao autismo, ampliando o tema para Transtorno do Espectro Autista – TEA. (DIAS, 2015)

É crescente a atuação da Nutrição sobre os parâmetros nutricionais utilizados na conduta alimentar do portador de Transtorno do Espectro Autista – TEA, tendo em vista as quase sempre presentes perturbações metabólicas no paciente autista, atreladas ao consumo inadequado de micronutrientes, principalmente diante de episódios de recusa e de seletividade alimentares, típicos nesses casos. (OLIVEIRA, 2012)

De acordo com Caetano e Gurgel (2017),

“Além das características mais marcantes percebidas nos portadores do transtorno do espectro autista (TEA), relacionadas, principalmente, ao falho desenvolvimento da linguagem e interação social, ainda há uma série de desordens gastrointestinais que podem acometer os autistas, como diminuída produção de enzimas digestivas, inflamações da parede intestinal e permeabilidade intestinal alterada, e todos esses fatores agravam os sintomas dos portadores da doença.”

2.2 O PAPEL DO ALIMENTO FUNCIONAL ATRAVÉS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS NA MINIMIZAÇÃO DOS SINTOMAS DO TEA

Existe uma relação entre os compostos bioativos de alimentos e o bom funcionamento da microbiota intestinal, tendo em vista seus benefícios à saúde do autista, por meio do alimento funcional.

O alimento funcional é “todo aquele alimento ou ingrediente que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido na dieta usual, produz efeitos metabólicos e/ou fisiológicos benéficos à saúde, devendo ser seguro para o consumo, sem supervisão médica” (PIMENTEL et al., 2005)

Tal tipo de alimento agrupa um conjunto de compostos bioativos de alimentos – CBA’s, responsáveis pela atuação preventiva de uma série de doenças crônicas presentes no organismo humano, estando subdivididos em ácidos alfa-linoléicos (ômegas 3 e 6), beta-glucanos, carotenoides (licopeno, luteína e limonoides), fenóis e polifenois (ácidos fenólicos, cumarinas e flavonoides), fibras vegetais ou dietéticas, fitosterois, polissulfeto de alila, tocoferois, probióticos e prebióticos (oligossacarídeos e frutooligossacarídeos). (VIZOTTO et al., 2010)

Entre os fitoquímicos supracitados, destacam-se os ácidos alfa-linoléicos (mais especificamente o ômega 3) e também os probióticos como moduladores da microbiota intestinal e do campo cerebral, o que poderá resultar em uma conexão mais eficaz entre o intestino e o cérebro, reduzindo assim a condição inflamatória, o que é bastante comum no caso do autismo.

A redução do processo inflamatório é uma importante condição na minimização dos sintomas autísticos, destacando que em todo o contexto inflamatório, a inflamação intestinal é uma característica constante na maior parte do intestino do portador de TEA, que tem como “carro-chefe” uma das complicações mais frequentes no TEA, que é a síndrome do intestino permeável ou permeabilidade intestinal.

A permeabilidade intestinal, conforme Gonzales apu Valdivino (2016),

“é causada pela inflamação da parede do intestino que é responsável pela absorção de micronutrientes e atua como barreira de proteção a passagem de macromoléculas e compostos tóxicos, bactérias, alérgenos e peptídeos derivados de alimentos que podem ser prejudiciais ao entrarem na circulação e produzir as anormalidades presentes no autismo”.

O desequilíbrio da permeabilidade intestinal (*leaky gut*) envolve o excesso de *Clostridium sp.*, que colabora com a produção de enterotoxina A e citotoxina B, responsáveis pela morte de enterócitos. Eleva-se assim a concentração sérica de células dendríticas, linfócitos e ainda das interleucinas 1, 6 e 8, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, modificando a homeostase neuronal, determinante na piora dos sintomas do TEA. E quando ocorre o *leak gut*, os opioides passam a barreira intestinal, comprometendo e inflamando o organismo como um todo, inclusive inflamando o intestino e também o cérebro, conforme segue. (GOEDERT; REITER, 2018).

O autismo tem relação direta com a ação de peptídeos opioides provindos da caseína e do glúten, que atravessam a barreira hematoencefálica e se acoplam aos receptores opioides cerebrais, causando distúrbios de ordem imunológica, comportamental e inflamatória. Os referidos peptídeos tem sua condução facilitada a partir da aumento da permeabilidade intestinal, causada pela disbiose intestinal típica nos indivíduos autistas. (Farias Neto et al., 2019)

É então que surge a importância da modulação da microbiota intestinal , onde “os probióticos parecem possuir um papel relevante para a manutenção da eubiose entérica, dando lugar ao conceito emergente de psicobiótico revelando um novo potencial como terapêutica a favor da saúde mental.” (Silvestre, 2016)

Os enterócitos, as células responsáveis pela proteção do epitélio intestinal, são responsáveis pela quebra do alimento, proporcionando a nutrição do organismo. Os portadores do autismo não tem renovação adequada dessas células, especificamente falando, motivado pela disbiose intestinal, que gera o desequilíbrio entre as bactérias protetoras e as responsáveis pelo papel agressor do intestino (MARCELINO, 2010).

Quando os nutrientes são filtrados pelos enterócitos e absorvidos pelo organismo, ocorre uma seleção de filtrados, o que não ocorre no autista, que tem o intestino permeável para os xenobióticos glúten e caseína, geralmente causando

um aumento da hiperatividade, baixa concentração, irritabilidade intensificada e ainda dificuldades na interação entre comunicação e sociabilidade (CARVALHO et al.; 2012; SILVA, 2011).

De acordo com WEIZMAN (1982) apud OLIVEIRA (2012), a presença de xenobióticos está entre um dos fatores desencadeantes do Transtorno do Espectro Autista – TEA, a partir do aumento da absorção destas exorfinas, gerando reações adversas no cérebro e também o desequilíbrio do sistema imune. Também apresentam disbiose com aumento de fungos e bactérias não saudáveis a partir do ambiente intestinal, contribuindo para a lesão da mucosa intestinal e também o surgimento da permeabilidade intestinal.

Entram então os compostos bioativos dos alimentos, que constoem uma modulação eficaz no combate à desinflamação do intestino e do cérebro, conforme explanado a partir de então.

2.3 A PARTICIPAÇÃO DO ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS NO AUTISMO

O ômega-3 também participa na redução desses processos inflamatórios, já que “reduz o estresse oxidativo em membrana neuronal, reduzindo possíveis processos inflamatórios locais (com redução de citocinas e infiltrado celular), e melhorando integridade de transporte de triptofano (precursor de serotonina) e manutenção de receptores serotoninérgicos do tipo 2, maiores responsáveis pelo humor.” (FERREIRA et al. 2016)

“O ω-3 é fundamental para a maturação da rede cerebral; mantém a transmissão dos impulsos nervosos nas membranas celulares, melhorando as respostas neurológicas; atua como mediador inf lamatório; melhora a estabilização do humor; reduz a inf lamação; auxilia na sobrevivência neuronal, na arborização dendrítica e no neurodesenvolvimento.” (Yui et al., 2012)

Um estudo realizado por Azevedo e Dias (2019), aponta tendência positiva na interação social das crianças portadoras de TEA, a partir da regulação de transdução do sinal por meio da suplementação com ômega 3. No estudo, observou-se um aumento na combinação de gestos e palavras, quando comparado ao grupo placebo, sugerindo uma possível eficácia na suplementação, contribuindo para o desenvolvimento da linguagem em crianças com o transtorno presente.

“Diversos estudos têm demonstrado a habilidade dos ácidos graxos ômega-3 em reduzir as concentrações de proteína C-reativa (PCR),

eicosanoides pró-inflamatórios, citocinas, quimiocinas e de outros biomarcadores da inflamação. Além disso, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), membros da família ômega-3 (ω -3), são precursores de mediadores lipídicos denominados resolvinas e protectinas, que possuem características anti-inflamatórias e imunomoduladoras..” (WALLACE et al; CALDER apud BORGES et al. 2014).

ADAMS et al. (2018) destaca estudo realizado no período de 12 meses, onde foram analisadas a melhora do intelecto não-verbal de 67 crianças e adultos, variando na faixa dos 3 aos 58 anos, todos suplementados com ômega-3 e outras vitaminas. Cada cápsula ingerida apresentava o total de 609 mg de ω 3 (sendo 425 mg de EPA, 110 mg de DHA e demais 74 mg de outros ômega-3), 198 mg de ômega-6 (estando incluso 128 mg de GLA) e, por fim, 15 mg de ácidos graxos ω -9. A dosagem foi fornecida na quantidade que variou entre 1 e 4 cápsulas ao dia, conforme o peso corporal da criança. Foi significativamente visível o aumento da capacidade intelectual não-verbal dentro do grupo tratado, comparando com o grupo que não passou por tratamento.

2.4 A CONEXÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O COMPLEXO NEURONAL NO TEA

A conexão entre o uso dos compostos bioativos presentes em determinados alimentos e o ambiente neuronal presente no complexo cerebral revela, através dos achados que serão aqui apresentados e discutidos, um elo entre ambos por meio do eixo intestino-cérebro, estando relacionada ao neurodesenvolvimento do portador Transtorno do Espectro do Autismo – TEA, tanto que podem ocorrer distúrbios nesse sentido, quando a microbiota intestinal não se encontra equilibrada nesse caso.

“O eixo intestino-cérebro consiste na comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico, conectando os centros emocional e cognitivo do cérebro às funções intestinais periféricas por meio de ligações neurais, endócrinas, imunes e humorais. A microbiota intestinal tem sido descrita como capaz de influenciar essas complexas relações, estando envolvida na manutenção da barreira intestinal, barreira hemato-encefálica, expressão de neurotransmissores e seus receptores, e modulação da atividade cerebral e do comportamento. Sendo destacada a possibilidade de melhoria do espectro para pacientes com TEA a partir de modulação de microbiota com prescrição de probióticos” (CUPERTINO, 2019).

A modulação intestinal, seja por meio de intervenção nutricional ou por suplementação onde haja a inclusão de probióticos na dieta, é imprescindível para a regularização da microbiota intestinal do portador de TEA, minimizando

comorbidades e sintomas tais como distúrbios do ritmo circadiano, sobrepeso, hiperatividade e déficit de atenção, epilepsia, deficiência cognitiva, ansiedade, irritabilidade, comportamento de autolesão, distúrbios do sistema motor, desregulação imunológica, distúrbios do trato digestivo e a própria disbiose. (SANCO, 2020)

“Os probióticos podem reforçar as junções intercelulares no trato gastrointestinal, deixando o intestino menos vazado – “less leaky” - bem como aumentar as citocinas que estimulam linfócitos da linhagem Th1, restabelecendo a tolerância oral e diminuindo a resposta alérgica.” (Qin et al; Furrie apud Nogueira, 2011).

Entre os moduladores intestinais está o kefir. De acordo com MARIANO (2019), o kefir por ser uma bebida probiótica, irá reverter o quadro de disbiose intestinal, havendo equilíbrio entre patógenos e probióticos. Como consequência ocorrerá diminuição de células inflamatórias (Th1, Th17 e Tc) e aumento de células anti inflamatórias (Treg).

O uso de probióticos, em pesquisa com camundongos mostrou eficácia na minimização de alguns transtornos autísticos, provando que determinados compostos bioativos participam na mutação de um dos principais genes do autismo, o SHANK3, trazendo à tona a participação de bactérias presentes no comportamento do TEA, por meio do ácido gama-aminobutírico (GABA). A pesquisa revelou que quando alimentados com *Lactobacillus reuteri*, por exemplo, os autistas recompoem relativa normalidade nos comportamentos sociais, ao mesmo tempo em que tem seu microbioma restaurado. (Universidade de São Paulo, 2020)

O SHANK3 é um gene que se encontra localizado no cromossomo 22, responsável pela regulação de densidade pós-sináptica, estando relacionado ao GABA, principal neurotransmissor inibidor do cérebro e que tem participação na manifestação autista, em meio a mais de vinte outros genes diretamente relacionados ao transtorno. (SANTOS; MELO, 2018)

Essa estreita relação entre o intestino e o cérebro, dá-se pelo fato de o sistema nervoso entérico (SNE) estar relacionado ao sistema nervoso central

(SNC), apresentando nas camadas intestinais, numerosa quantidade de neurônios, sendo por esse motivo o SNE ficar conhecido como “segundo cérebro” por autores como Mayer e Zhou and Foster, apresentando uma média entre 200 a 600 milhões nesse ambiente, interagindo com o cérebro e suas conexões. (NOGUEIRA, 2015)

A conexão entre o intestino e o cérebro através de um intestino modulado mostra o quanto importante é a modulação da microbiota intestinal na redução de importantes sintomas do TEA, como foi exposto aqui, até então.

2.5 A ATUAÇÃO DA NUTRIGENÔMICA E SUA RELAÇÃO NA MINIMIZAÇÃO DOS SINTOMAS AUTÍSTICOS ATRAVÉS DA NUTRIÇÃO DE PRECISÃO

Como visto no subitem anterior, os compostos bioativos atuam como alimentos que podem modificar a relação entre gene e nutriente, melhorando assim a condição e o funcionamento de alguma função que é possível ocorrer a partir da nutrigenômica.

A nutrigenômica está relacionada ao estudo sobre como tais compostos bioativos atuam na modulação da expressão genética, atuando sobre os polimorfismos presentes, que são responsáveis pela alteração nos fenótipos e pela função dos genes (FUJII et al, 2010)

Como visto outrora aqui, a nutrigenômica pode colaborar com a saúde do paciente por meio de uma nutrição de precisão, levando-se em consideração as inúmeras interação gene-nutrientes, consoante aos resultados apresentados no exame nutrigenômico realizado, de acordo com o genoma de cada indivíduo. (AFONSO, 2013)

Sendo assim, sabe-se então que a participação de um nutricionista faz-se necessária junto ao paciente autista, ao avaliar os resultados dos exames de genética, verificando a melhor intervenção nutricional capaz de minimizar os sintomas do transtorno do espectro autista – TEA.

Nesse caso, é papel do nutricionista respeitar a interação entre gene e nutriente, a exemplo do que foi exposto aqui, comprovando que a conexão entre a nutrigenômica e uma microbiota intestinal modulada e, consequentemente saudável, é capaz de minimizar o processo inflamatório do intestino e do cérebro,

contribuindo assim para uma melhor conexão neuronal e, assim sendo, minimizando sintomas do autismo.

3. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

A pesquisa realizada está vinculada ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA com levantamento de dados compreendido entre fevereiro e novembro de 2021, onde a pesquisa central envolveu busca relacionada à conexão entre a nutrigenômica e a microbiota intestinal no que se refere à minimização de sintomas do autismo.

O trabalho aqui realizado teve caráter de revisão integrativa de literatura, onde foram utilizadas os descritores “Transtorno do Espectro Autista” (*Autism Spectrum Disorder*), “Microbiota Intestinal” (*Intestinal Microbiota*), “Compostos Bioativos” (*Phytochemicals*) e “Nutrigenômica” (*Nutrigenomics*) estando todas eles indexados nos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS.

Como base de dados para a pesquisa dos artigos, foram realizadas buscas em 3 (três) plataformas, a saber Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e o portal de Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), onde foram utilizados os seguintes descritores: transtorno do espectro autista, microbiota intestinal, compostos bioativos e nutrigenômica.

A pesquisa foi realizada através da combinação de 02 (dois) descritores por vez, sendo utilizados o operador booleano em inglês AND, excetuando-se o operador OR. As combinações utilizadas foram “transtorno do espectro autista AND microbiota intestinal”, “transtorno do espectro autista AND compostos bioativos”, “microbiota intestinal AND compostos bioativos” e ainda “nutrigenômica AND microbiota intestinal”, “nutrigenômica AND transtorno do espectro autista” e “nutrigenômica AND compostos bioativos”, todos pesquisados nos já citados portais da SciELO, PubMed e LILACS.

Dentro dos critérios de inclusão foram considerados os estudos envolvendo a relação entre a microbiota intestinal e a nutrigenômica na redução de sintomas no transtorno do espectro autista – TEA, o que resultou no achado total de 09 (nove) títulos, sendo 03 (três) da combinação transtorno do espectro autista AND microbiota intestinal no LILACS e 06 (seis) a partir da combinação dos descritores

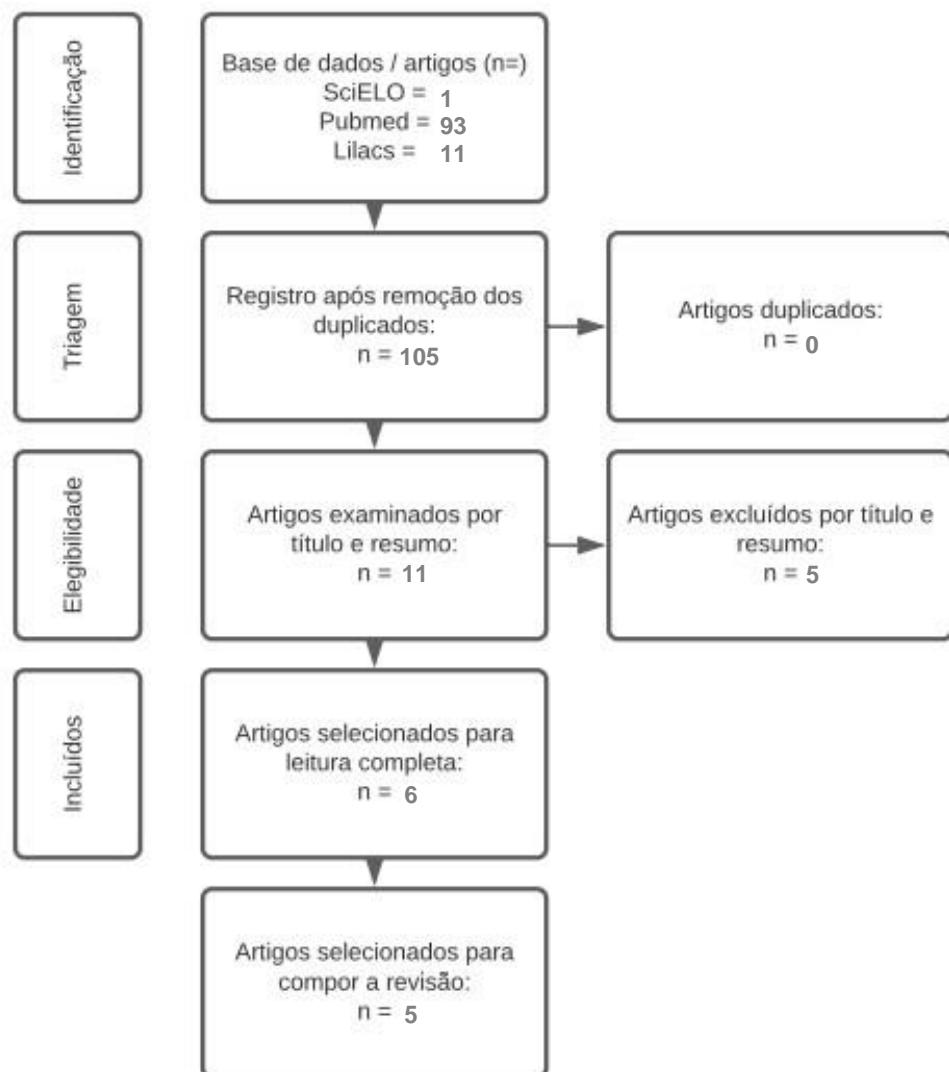
microbiota intestinal AND compostos bioativos, também no LILACS.

Em se tratando de critérios de inclusão, foram utilizados artigos em português, inglês ou espanhol publicados no período de 2016 a 2021, ou seja, publicados nos últimos cinco anos, conforme figura 1. Os artigos em duplicidade ou que não possuem relação direta com o tema central, bem como boletins técnicos ou demais documentos que não estejam caracterizados como resumos em anais de revistas científicas, trabalho de conclusão de curso, monografia, dissertação e tese foram excluídos da amostra.

Após a seleção do material encontrado, foram realizadas análise e triagem dos títulos e de seus respectivos resumos, avaliando posteriormente os textos dos achados escolhidos em sua totalidade.

Em seguida, foi realizada a extração dos dados necessários, onde foram evidenciados seus objetivos, amostras ou locais de levantamento de dados, métodos e instrumentos utilizados, além dos principais resultados obtidos, conforme descrito no fluxograma presente no quadro 2.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: autoria própria (2021).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 6 (seis) estudos relevantes, entre as pesquisas realizadas nas plataformas Scielo, PubMed e LILACS. Porém, após o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão outrora dispostos, a amostra final se ateve a 5 (cinco) estudos que englobaram, de forma ampla, a relação entre a nutrigenômica e a microbiota intestinal aos sintomas do autismo de forma direta ou indireta, associada ao transtorno, aos sintomas do TEA (LÁZARO et al., 2026; WOUW et al., 2021; BAYRAN et al., 2018; SCHMIDT et al. 2019; CUPERTINO et al., 2019).

O quadro exposto apresentou um resumo dos achados presentes na amostra, a partir de artigos selecionados entre outubro e novembro de 2021.

Todos os autores convergem na informação sobre a relação entre a condição da microbiota intestinal e a saúde cerebral do portador de autismo, não na integralidade da combinação dos quatro descritores estipulados, mas fazendo uma correlação com os resultados apresentados, onde uma pesquisa fortalece o resultado na outra, no sentido de apresentar a veracidade da hipótese apresentada inicialmente.

No quadro 2 a seguir, é possível verificar uma síntese dos estudos escolhidos para a composição do resultando, seguindo-se de discussão sobre os resultados apresentados no conteúdo deste.

Quadro 2 – Síntese dos estudos que compuseram a amostra.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	AMOSTRA/LOCAL	MÉTODO E INSTRUMENTOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
LÁZARO et al., 2016	Apresentar a influência dos sintomas gastrointestinais no transtorno do espectro do autismo.	Portadores de transtorno do espectro do autismo que possuem disbiose a partir do consumo dos peptídeos opioides glúten e caseína.	Revisão de literatura.	O crescimento anormal de bactérias intestinais e o aumento da permeabilidade intestinal leva ao entendimento de uma possível correlação entre algumas anormalidades gastrointestinais e sintomas característicos do TEA. São marcadas pelas principais bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, que são as <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> ,

				influenciadoras na produção de citocinas antiinflamatórias, ao contrário do <i>Clostridium</i> , que estimula as citocinas pró-inflamatórias. Bactérias do gênero <i>Clostridium</i> , como <i>C. difficile</i> e <i>C. perfringens</i> , que são os principais produtores de toxinas. A partir do olhar sobre o microbioma, algumas vias específicas estão envolvidas com os microrganismos que afetam o comportamento, permitindo uma nova abordagem para o tratamento de
--	--	--	--	---

				doenças mentais, através da modulação do eixo microbioma-intestino-cérebro, sendo possível melhorar os sintomas autísticos em indivíduos com um fenótipo específico.
WOUW at al., 2021.	Investigar se a suplementação de kefir, alimento probiótico, como tratamento dietoterápico no combate a alguns sintomas neuronais do autismo, sintomas esses observados	Estudo realizado com camundongos em laboratório por uma média de 3 semanas, todos com comportamentos que revelam déficits na interação social, evolução de comportamentos repetitivos, imunidade alterada e microbiota intestinal apresentando sintomas de disfunção	Teste de aplicação do kefir nos camundongos e observação posterior comparativa quanto à evolução do quadro estudado após testar o fenótipo comportamental do grupo.	O estudo apontou o microbioma intestinal como um potencial alvo terapêutico no tratamento do TEA, através da bebida fermentada kefir, modulador do microbioma intestinal capaz de influenciar na minimização de alguns

	na cepa de camundongos BTBR T + <i>Itpr3</i> ^{tf} .	gastrointestinal, tal qual apresentam muitos humanos autistas.		sintomas autísticos, diminuindo o comportamento repetitivo e demais sintomas no TEA.
BAYRAM et al., 2018	Revisar a perspectiva da microbiômica, a, nutrigenômica e nutriepigenômica, e metabolômica relacionada ao consumo de bioativos vegetais e sua resposta no organismo, considerando a variabilidade interindividual, envolvendo nesse	Comparativo de tecnologias ômicas, envolvendo distintas teorias genéticas, a exemplo da nutrigenômica e da epigenética.	Revisão de literatura.	O estudo resultou na comprovação dos efeitos dos bioativos vegetais na saúde humana, a partir do auxílio de tecnologias ômicas que permitem mostrar ampla fenotipagem dos indivíduos, tendo em mente as diferenças interindividuais.

	sentido a nutrição personalizada.			
SCHMIDT et al., 2019.	Apresentar informações sobre a nutrigenômica e alguns polimorfismos genéticos relacionados às doenças crônicas, bem como o impacto dos nutrientes na modulação da expressão gênica e prevenção das patologias relacionadas, entre elas, as doenças inflamatórias intestinais.	Estudos clínicos envolvendo a relação entre a nutrigenômica e sua atuação junto às DCNT's.	Revisão de literatura.	A pesquisa apontou que a interação entre gene e nutriente, quando relacionada às DCNTs, são relevantes mediante a influência de um determinado gene, sobre um fenótipo em uma determinada população com distintos hábitos alimentares, podendo potencialmente afetar esse fenótipo. As respostas apresentadas colaboram em uma eficaz

				intervenção nutricional, nesse sentido.
CUPERTINO et al., 2019.	Apontar a importância na interação gene-nutriente, na redução de sintomas desenvolvidos pelo autismo.	2632 pessoas estudadas com algum indicativo de autismo.	Estudo comparativo distribuído entre 23 estudos.	<p>Verificou-se que a maioria das crianças com TEA apresenta sintomas gastrointestinais e uma maior permeabilidade intestinal, com grandes diferenças na composição de microorganismos do trato gastrointestinal, quando comparados a pacientes com TEA.</p> <p>Todos estudos concluem que a alimentação e o eixo intestino-cérebro estão positivamente relacionados de alguma forma com o TEA.</p> <p>Sendo que</p>

				alguns pesquisadores defendem que fatores determinantes para o autismo envolvem nutrição e o eixo intestino-cérebro, sendo as causas intestinais e nutricionais o foco das alterações neurológicas.
--	--	--	--	---

Fonte: autoria própria (2021).

Os autores supradestacados mencionam a relação entre a microbiota intestinal e sua saúde, condicionada à saúde neuronal dos portadores de autismo, sendo essa também uma condição para outras doenças que envolvam a saúde mental.

Não existe um largo estudo sobre essas hipóteses, mas a vivência de pessoas envolvidas com pacientes autistas em consultório ou fora dele, vem despertando o olhar para a existência da conexão da nutrigenômica e a microbiota intestinal com alguns sintomas do autismo.

Antes de iniciar as observações feitas para cada estudo composto no quadro acima, é bom salientar a justificativa da escolha dos autores aqui destacados para o resultado final.

Ao pesquisar todos os descritores nas plataformas de pesquisa, simultaneamente, não foi possível obter literatura para a construção do pensamento conclusivo sobre a pesquisa realizada. Após tentativas de demais

combinações na pesquisa, foi possível encontrar material científico ao realizar a combinação de dois descritores por vez, resultados em um resultado fornecendo material de forma bem restrita ao assunto, uma vez que os assuntos abordados, quando combinados, não oferece vasto assunto sobre o tema central.

Após a combinação dupla de dois descritores por vez, alguns pontos foram cruciais na condição da escolha dos autores como fundamentais na participação da escolha final dos artigos aqui presentes.

Nem todos os autores convergem para o tema “nutrigenômica”, mas suas combinações levam a complementar os artigos entre si, expondo a combinação de fatos interligados, que levam a comprovação da hipótese inicial ou da problemática a ser investigada.

Esclarecendo as escolhas aqui comentadas, um dos estudos mostra a influência dos fenótipos no contexto da microbiota intestinal pra que assim haja uma maior interação gene-nutriente no organismo.

Pra haver essa conexão nutrigenômica de forma eficaz, é importante que haja uma melhor condição na relação do eixo intestino-cérebro, pra que assim possa ocorrer eficazmente a amenização dos sintomas neuronais e do trato gastrointestinal (TGI).

Os estudos até então expostos, antes do quadro, comprovam que em transtornos como o autismo, para a minimização dos sintomas faz-se necessário justamente essa corrente de sequências acima explicitadas.

Outro estudo revela que é necessário que o TGI esteja eubiótico para só assim, estando em equilíbrio por meio de modulação intestinal, possa haver uma máxima interação entre o gene e o nutriente, minimizando antes dos sintomas autísticos, a redução da inflamação do ambiente intestinal e também do complexo neuronal.

Por fim, todos os estudos levam a um uma espécie de “elo” entre a nutrigenômica e a microbiota intestinal na minimização de alguns sintomas relacionados ao transtorno do espectro autista – TEA.

Agora, estando esclarecida a escolha dos autores designados para a

composição do quadro, é sabid detalhar pontos relevantes presentes nos cinco estudos aqui expostos.

No estudo E1, dos autores Lázaro et al. (2016), foi possível entender como o crescimento anormal das bactérias intestinais, associado ao aumento da permeabilidade intestinal, pode levar a desequilíbrios da microbiota do trato digestivo, agravando demais anormalidades gastrointestinais e alguns sintomas caraterísticos do TEA, sendo marcadas pelas principais bactérias, que são as *Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, responsáveis pela produção de citocinas antiinflamatórias.

Já o *Clostridium*, bactéria bastante comum no microbioma do autista, é responsável por estimular as citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o desequilíbrio da microbiota intestinal e sua inflamação, o que pode vir a interferir na conexão intestino-cérebro. As bactérias do gênero *Clostridium*, tais como *C. difficile* e *C. perfringens*, são os principais produtores de toxinas contributivas para esse desequilíbrio.

Essas bactérias excitatórias do sistema digestivo, geralmente estão envolvidas com os microrganismos que afetam o comportamento humano, e seu estudo visa permitir um novo olhar no que se refere ao tratamento de doenças mentais, a partir da modulação do eixo microbioma-intestino-cérebro, sendo possível melhorar os sintomas autísticos em indivíduos com determinados fenótipos, conforme permite o espectro autista em cada indivíduo acometido como referido transtorno.

No estudo E2, Wuow et al. (2021) trata de um estudo realizado em camundongos, podendo ser feita uma analogia com casos humanos, tendo em vista que os animais experimentais estudados mostraram previamente déficits marcantes na interação social, aumento de comportamentos repetitivos, imunidade comprometida e microbiota intestinal alterada, acompanhada por sintomas mais amplos de disfunção gastrointestinal, tal qual um portador de transtorno do espectro autista – TEA.

Enquanto o estudo E1 revela a influência de algumas bactérias na disfunção do sistema digestivo e de sua condição inflamatória, podendo dificultar a minimização de sintomas autísticos, E2 aponta, baseado no estudo animal, que há uma alternativa na desinflamação intestinal, a partir da modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro, fazendo uso da bebida probiótica conhecida por kefir.

No estudo E2 foi possível verificar mudanças ocorridas com a aplicabilidade desse composto bioativo junto à capacidade neuroativa do microbioma, minimizando sintomas neuronais e também regulando a imunidade, o compostamento e o metabolismo do paciente portador de transtornos que podem ser aplicados ao autismo, sendo o kefir composto de cepas redutoras de sintomas autísticos relacionados à excitabilidade e a inflamação do sistema gastrointestinal.

O estudo E3, dos autres Bayran et al. (2018), resultou na comprovação dos efeitos promovidos pelos compostos bioativos de alimentos, os CBA's, a partir do auxílio de tecnologias ômicas que permitem mostrar a ampla fenotipagem dos indivíduos, tendo em mente suas individualidades.

Tal estudo, por meio da microbiômica, nutrigenômica, nutriepigenômica e metabolômica, revelou a influência dos compostos bioativos no organismo, considerando a variabilidade interindividual.

O estudo E4, de SCHMIDT et al. (2019), trata da relação entre a nutrigenômica e as DCNT's, entre elas as doenças inflamatórias gastrointestinais, já que o foco da pesquisa está voltada à relação com o autismo, transtorno que costumeiramente apresenta atipias do trato gastrointestinal, conforme comentado anteriormente no pesquisa aqui realizada. Tal estudo revela que mais de as doenças gastrointestinais (DII) estão associadas não apenas ao desequilíbrio de nutrientes, mas também uma consequência de genes variantes. O autor ainda evidencia que diversos tipos de polimorfismos estão associados à incidência de DII entre demais outras DCNT's., promovendo diferentes respostas metabólicas no organismo.

Ainda no estudo E4, há uma série de polimorfismos relacionados à essas DCNTs ("rs9939609 do fat mass and obesity associated (FTO), rs174547 do Fatty acid desaturase 1 (FADS1), Gln27Glu do receptor β -adrenérgico 2 (ADRB2), Lys656Asn do receptor de leptina (LEPR), -174C/G da interleucina 6 (IL-6), Pro12Ala do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama 2 (PPAR-gama2), rs4315495 da lipina 1 (LPIN1), rs266729 no gene da adiponectina, rs10920533 em adiponectina receptor 1 (AdipoR1), Pro12Ala do receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ (PPAR γ), rs1440581 da Protein phosphatase, Mg $^{2+}$ /Mn $^{2+}$ dependent 1K (PPM1K), alelo G para o polimorfismo -11377C>G, alelo A para o polimorfismo 11391 G>A, Cdx2 do receptor de vitamina D (RVD), genes de selenoproteínas sob baixas concentrações de selênio (DIO1, DIO2, GPX-

1, GPX-3, SEPHS1, SEPSECS e TXNRD2) e alelo G do rs12212067 do Forkhead box O3 (FOXO3").

Todos eles trazem uma representatividade para os estudos nutrigenômicos nesse sentido, buscando desvendar a relação entre determinados nutrientes e os genes aqui explicitados, como forma de melhorar a saúde, nesse caso, dos pacientes com disfunções gastrointestinais, buscando a minimização de sintomas relacionados à essa desordem através de uma dieta personalizada. Isso aplica-se para o autismo também, visto que os portadores de TEA apresentam desordens do sistema digestivo que estão relacionados à conexão intestino-cérebro.

Por fim, o estudo E5, de Cupertino reforça que a maior parte das crianças portadoras de TEA apresenta importantes sintomas gastrointestinais e também uma maior permeabilidade intestinal, com grande diferença na composição do conjunto de microorganismo do trato intestinal de pacientes típicos, quando comparados a pacientes com autismo e a interação gene-nutriente está diretamente relacionada à redução de sintomas desenvolvidos pelo autismo.

Ao final dos estudos aqui expostos, verificou-se que a alimentação e sua relação com a condição da microbiota intestinal presente e o eixo intestino-cérebro estão positivamente relacionados de alguma forma com a minimização de sintomas do TEA.

Todos os autores mostram sua contribuição no reforço direto ou indireto relacionado a alguns fatores determinantes para a melhora dos sintomas do autismo, atreladas à nutrição e ao eixo intestino-cérebro, modificando a microbiota intestinal por meio de compostos bioativos que transformam a relação entre gene e nutriente estudado pela nutrigenômica, como um importante fator redutor de sintomas no foco das alterações neurológicas, comportamentais e gastrointestinais no transtorno do espectro autista.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a seleção dos estudos supracitados, visando o desenvolvimento dessa revisão de literatura, foi possível observar que há sim uma um elo entre o microbioma intestinal e os sinais neuronais envolvendo o autismo, envolvendo a atuação da microbiota intestinal na redução dos sintomas autísticos, a partir do eixo intestino-cérebro.

Deve-se ficar claro que a Nutrição, a partir de estudos apontados aqui, envolvendo compostos bioativos capazes de interagir com determinados genes, possuem compostos bioativos capazes de minimizar sintomas autísticos a partir de dietoterapia direcionada a esse perfil de pacientes, o que é conhecido por nutrição de precisão ou nutrição personalizada, trazendo esperanças aos portadores de TEA e dos pais e cuidadores envolvidos.

A Nutrição, nesse sentido, contribuirá para uma melhor qualidade de vida para os portadores de TEA, reduzindo alguns sintomas gastrointestinais, comportamentais e ainda neuronais, sendo reconhecida como terapia capaz de trazer benefícios salutares para os portadores de autismo.

Nos estudos conclusivos e nas buscas generalistas de artigos relacionados ao tema, ainda não há informação massiva sobre a relação entre a interação gene-nutriente em numerosos casos, mas já apresentam expressividade em seu teor, prova disso apresentada nos estudos comparativos aqui expostos, fortalecendo a participação de uma microbiota intestinal saudável, da aplicação de nutrientes capazes de interagirem de forma positiva com os genes, capazes de reduzirem processos inflamatórios e excitabilidade, reduzindo assim os sintomas autísticos.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J.B.; AUDHYA, T.; GEIS, E. et al. **Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum** Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*; 10 (3): 2018;
- AFONSO, J.M.C. **O papel da nutrigenômica e da nutrigenética na síndrome metabólica**: prevenção, correção e nutrição personalizada. 2013. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/32317/1/Monografia%20Jos%C3%A9%20Miguel%20Afonso.pdf>. Acesso em: novembro, 2021;
- AZEVEDO, E.O.; DIAS, D.A.M. Efeito do ômega 3 no perfil cognitivo de crianças diagnosticadas com transtorno do espectro autista: uma revisão da literatura. *Rev Bras Nutr Func.* Disponível em: <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/81f2c8c5f5e8a6ea9fb8c96c8be170c5.pdf>. Acesso em: julho, 2021;
- BAYRAM, B. GONZÁLEZ-SARRIAS, A.; ISTAS, G.; GARCIA-ALOY, M.; MORAND, C.; TUOHY, K.; GARCÍA-VILLALBA, R.; MENA, P. Effects of Plant Food Bioactives: A Perspective on Microbiomics, Nutri(epi)genomics, and Metabolomics. *J Agric Food Chem.* 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208704/>. Acesso em: novembro, 2021.
- CUPERTINO, M.C.; RESENDE, M.B.; VELOSO, I.F.; CARVALHO, C.A.; DUARTE, V.F.; RAMOS G.A. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. *ABCS health sci*; 44(2): 120-130, 11 out 2019. tab, ilus. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1022353/44abcs120.pdf>. Acesso em: novembro, 2021;
- DAUNCEY, M.J. **Novos conhecimentos sobre nutrição, genes e saúde do cérebro**. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Margaret-Dauncey/publication/307607298_Novos_Conhecimentos_sobre_Nutricao_Genes_e_Saude_do_Cerebro_New_Insights_into_Nutrition_Genes_and_Brain_Health/links/57cd4f8108ae89cd1e88fa08/Novos-Conhecimentos-sobre-Nutricao-Genes-e-Saude-do-Cerebro-New-Insights-into-Nutrition-Genes-and-Brain-Health.pdf. Acesso em: agosto, 2021;
- FARIAS NETO, J.E.; MARQUES, K.M.B.; ALMEIDA, S.G. **Microbiota intestinal de crianças com autismo** – uma revisão bibliográfica. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/14530/1/Jorge%20Ery%20Faria%20Neto%20e%20Kelli%20Machado%20Bastos%20Marques.pdf>. Acesso em: julho, 2021;
- FERREIRA, S.H.; ARAÚJO, H.F.; BATTESTIN, B.; ROCHA, F.V.A.; SILVA, I.P.; LIMA, P.M.; SILVA, D.O.F.; CASTRO, U.R. **O ômega-3 e os distúrbios psiquiátricos**: uma revisão informativa. Disponível em: <file:///C:/Users/55819/Downloads/6521-30809-1-PB.pdf>. Acesso em: julho, 2016;

- FUJII, T.M.M; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ci~encia da nutrição. **Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.**, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-545719>. Acesso em: novembro, 2021;
- LÁZARO, C.P.; PONDÉ, M.P.; LUIZ, E.A. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. **Rev. bras. psiquiatr.**; 38(3): 243-246, July-Sept. 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-792749>. Acesso em: novembro, 2021;
- LUNETAS. **Censo 2020 terá perguntas sobre autismo**: inclusão ou retrocesso. Disponível em: <https://lunetas.com.br/autismo-no-censo/>. Acesso em: agosto, 2021;
- MARIANO, R.C.R. **Influência do kefir na disbiose intestinal e controle da esclerose múltipla**. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13500/1/21752502.pdf> . Acesso em: julho, 2021;
- MARTA, J.P. **Problemas alimentares e nutricionais em crianças com perturbação do espectro do autismo**. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/10729/1/7462_15912.pdf . Acesso em: agosto, 2021;
- MAS, N.A. **Transtorno do espectro autista – história da construção de um diagnóstico**. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47133/tde-191739/publico/mas_me.pdf. Acesso em: agosto, 2021;
- NOGUEIRA, B.L. **Probióticos para o tratamento de doenças neurológicas: uma revisão**. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-AC4EEJ/1/probi_ticos_para_o_tratamento_de_doen_as_neurol_gicas_uma_revis_o.pdf. Acesso em: novembro, 2021;
- NOGUEIRA, J.C.R. **Uso de probióticos na rinite alérgica**. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/fKGyHRb9JcjFjmF6mXLnSHG/?lang=pt>. Acesso em: julho, 2021;
- OEDERT, G.M.S.; REITER, M.G.R. **Transtorno do espectro autista e disbiose intestinal**. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1675064>. Acesso em: julho, 2021;
- OLIVEIRA, A. L. T. D. **Intervenção nutricional no autismo**. 2012. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação - UNIVERSIDADE DO PORTO. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/68833/2/39701.pdf>. Acesso em: outubro, 2021.

OLIVEIRA, C. **Um retrato do autismo no Brasil.** Disponível em: <http://www.usp.br/espacoaberto/?materia=um-retrato-do-autismo-no-brasil>. Acesso em: agosto, 2021;

PIMENTEL, C. V. de M. B.; FRANCKI, V. M.; GOLLÜCKE, A. P. B. **Alimentos funcionais:** introdução às principais substâncias bioativas em alimentos. São Paulo:Editora Varela, 2005.

SANTOS, G. **O autismo no Brasil.** Disponível em: <https://www.al.sp.gov.br/noticia/?18/03/2020/opiniao---o-autismo-no-brasil>. Acesso em: agosto, 2021;

SANTOS, C.A.; MELO, H.C.S. **A genética associada aos transtornos do espectro autista.** Disponível em: <https://periodicos.uniformq.edu.br:21011/ojs/index.php/conexaociencia/article/view/756/1036>. Acesso em: novembro, 2021;

SCHMIDT, L.; SODER, T.F.; BENETTI, F. Nutrigenômica como ferramenta preventiva de doenças crônicas não transmissíveis. **Arq. ciências saúde UNIPAR**; 23(2): 127-138, maio-ago. 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-996722>. Acesso em: novembro, 2021;

SILVESTRE, C.M.R.F. **O diálogo entre o cérebro e o intestino:** qual o papel dos probióticos? Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/26287>. Acesso em: julho, 2021;

VAN DE WOUW, M.; WALSH, C.J., VIGANO, G.M.D.; LYTE, J.M.; BOHEME, M.; GUL-GRAU, A.; CRISPIE, F.; WALSH, A. M.; CLARKE, G.; DINAN, T. G.; COTTER, P.D.; CRYAN, J.F. Kefir ameliorates specific microbiota-gut-brain axis impairments in a mouse model relevant to autism spectrum disorder. **Brain Behav Immun.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252569/>. Acesso em: novembro, 2021;

VIZZOTTO, M.; KROLOW, A.C.; TEIXEIRA, F.C. **Alimentos funcionais:** conceitos básicos. Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 2010. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/886048/1/documento312.pdf>. Acesso em: julho, 2021;

TAMANAHA, A.C.; PERISSINOTO, J.; CHIARI, B.M. **Uma breve revisão histórica sobre a construção dos conceitos do autismo infantil e da síndrome de Asperger.** Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbf/a/4R3nNtz8j9R9kgRLnb5JNrv/?lang=pt>. Acesso em: agosto, 2021;

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Programa Genoma e Neurodesenvolvimento:** PROGENE. Disponível em: <https://progene.ib.usp.br/mutacao-relacionada-ao-autismo-altera-o-equilibrio-das-bacterias-do-intestino-em-camundongos/>. Acesso em: novembro, 2021;

YUI, K.; KOSHIBA, M.; NAKAMURA, S. et al. Effects of large doses of arachidonic

acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*; 32 (2): 1-7, 2012;

ZANON, R.B.; BACKES, B.; BOSA, C. A. **Identificação dos primeiros sintomas do autismo pelos pais.** Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/9VsxVL3jPDRyZPNmTywqF5F/?lang=pt#>. Acesso: agosto, 2021.