

CONSIDERAÇÕES SOBRE O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA – REVISÃO

Geraldo Magno Alves de Abreu, Emilia Angela Lo Schiavo Arisawa

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, deabreumagno@gmail.com, mirela@univap.br.

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa do neurodesenvolvimento caracterizada por alterações da comunicação, interação social e comportamento. Nos últimos anos, evidências científicas têm associado a disbiose da microbiota intestinal e a relação axial microbiota-intestino-cérebro ao TEA. Este artigo visa rever, em determinado espaço de tempo, estudos que abordam discussões sobre esse eixo em indivíduos com TEA. Foram pesquisados, nas bases Web of Science, Medline-PubMed, Scopus, Global Autism Prevalence e Google acadêmico, artigos publicados entre 2020 a 2024, com os descritores: microbiota, intestino, TEA e Autismo. Foram revisados 60 artigos, selecionando-se 20 estudos, sendo 07 clínicos, 10 revisões e 03 utilizando Machine Learning (ML). Conclui-se, que o eixo microbiota-intestino-cérebro pode ter envolvimento na etiopatogenia do TEA, sendo necessários mais estudos clínicos para elucidar essa relação causal. ML tem auxiliado na compreensão de quais microrganismos podem estar envolvidos na comunicação axial intestino-cérebro e pode vir a ser ferramenta promissora na compreensão da etiologia microbiana do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista. Autismo. Microbiota. Intestino. Cérebro.

Área do Conhecimento: Engenharias - Engenharia Biomédica

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), também conhecido como Autismo, é uma condição complexa do neurodesenvolvimento caracterizada por alterações qualitativas e quantitativas da comunicação, seja na linguagem verbal ou não verbal, na interação social e no comportamento, com apresentação de padrões restritos e repetitivos de interesses ou atividades que podem perdurar ao longo da vida (American Psychiatric Association, 2014; Hrnčiarova *et al.*, 2024).

Podem estar presentes movimentos estereotipados de motricidade, de comportamento e de fala; presença de hiper- ou hiporreatividade a estímulos sensoriais; interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente, hábitos, rotinas; rituais comportamentais inflexíveis, que dificultam a comunicação verbal e não verbal, a reciprocidade socioemocional e as habilidades para estabelecer relacionamentos duradouros (American Psychiatric Association, 2014; Hrnčiarova *et al.*, 2024).

A etiologia do TEA, ainda não esclarecida e aparentemente multifatorial, tem sido muito pesquisada e estudos têm mostrado evidências do caráter altamente hereditário e heterogêneo do diagnóstico, com características cognitivas subjacentes ocorrendo simultaneamente com outras condições do neurodesenvolvimento (Jones *et al.*, 2022).

Os sinais e sintomas clínicos são múltiplos e em graus diferentes, dependendo do indivíduo, da idade, nível de linguagem e habilidades cognitivas (Andrioaie *et al.*, 2022; WHO, 2023); a presença de comorbidade é prevalente no indivíduo com TEA em relação aos neurotípicos. Entre as condições médicas mais concorrentes, os distúrbios gastrointestinais são os mais comuns e estão presentes em até 70% dos indivíduos com TEA, ficando atrás somente dos déficits motores que acometem 79% dos indivíduos com TEA (Day *et al.*, 2024; Jung *et al.*, 2024).

Nos últimos anos evidências científicas têm associado a disbiose da microbiota intestinal ao autismo por análises quantitativas e qualitativas de componentes microbianos intestinais como os ácidos nucleicos (DNA e RNA) presentes nas fezes de indivíduos com TEA. A maioria dessas análises é dependente da extração de DNA e da amplificação do gene 16S do RNA ribossômico (rRNA), uma vez

que o sequenciamento do RNA ribossômico 16S (rRNA) é utilizado para caracterização taxonômica microbiana (Jung *et al.*, 2024; Olaguez-Gonzalez *et al.*, 2024).

Acrescem que análises da comunidade microbiana intestinal por metagenômica têm permitido associações na codificação de aproximadamente 3,3 milhões de genes de composição microbiana intestinal, tornando explícita a interconectividade dessa microbiota com a neuroimunomodulação, evidenciando as intrincadas rotas de comunicação entre sistema nervoso e microbioma intestinal (Levkova *et al.*, 2023; Olaguez-Gonzalez *et al.*, 2023). A definição atual e mais citada descreve microbiomas como uma comunidade de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos dentro de um espaço corporal ou outro ambiente específico (Farooq, 2022).

Recentemente, números expressivos de estudos têm focado na busca da compreensão da relação axial microbiota-intestino-cérebro, embora pouco tenha sido elucidado, tornando a pesquisa neste campo peça chave para a compreensão da condição autista e da melhoria da qualidade de vida dessa população (Yap *et al.*, 2021; Zakharevich *et al.*, 2022; De Sales-Millán *et al.*, 2023; Jung *et al.*, 2024).

Além disso, compreender essa relação axial poderá levar à descoberta de novos alvos terapêuticos e de novas relações causais dos distúrbios gastrointestinais no indivíduo com TEA. Evidências indicam que o microbioma intestinal é um dos principais moduladores da comunicação distal entre intestino-cérebro e no indivíduo com TEA está diretamente relacionado à severidade desse transtorno (Galova *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2021).

Embora em pequena quantidade e com número limitado de amostras, os estudos clínicos têm fornecido evidências do papel de destaque da microbiota intestinal e da disbiose no indivíduo com TEA (Fouquier *et al.*, 2021; Galova *et al.*, 2021). Portanto, este artigo visa rever, em determinado espaço de tempo, estudos que abordam discussões sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro em indivíduos com TEA.

Metodologia

Foram pesquisados artigos publicados entre 2020 a 2024, nas bases de dados do Web of Science, Medline-PubMed, Scopus, Global Autism Prevalence e Google acadêmico, usando palavras-chave que incluíam intestino, microbiota, microbioma e sistema imune em combinação com autismo ou Transtorno do Espectro Autista. Foram aplicados como critério de inclusão artigos de revisões, estudos clínicos com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e uso de Aprendizado de Máquina (Machine Learning-ML). Como critério de exclusão, foram descartados estudos somente *in vitro* ou em modelo animal, e estudos clínicos sem menção ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

Foram revisados 60 artigos, selecionando-se para a discussão 20 estudos, com base nos critérios de inclusão e exclusão, sendo 07 estudos clínicos, 10 revisões da literatura, 03 estudos usando Machine Learning. Os principais aspectos dos estudos selecionados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Lista dos artigos revisados no estudo

Autor	Ano	Tipo	Estudo	Conclusão
Hrciarova <i>et al.</i>	2024	Estudo Clínico	Modulation of Gut Microbiome and Autism Symptoms of ASD Children Supplemented with Biological Response Modifier: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study	Crianças com TEA tem composição alterada da microbiota intestinal.
Day <i>et al.</i>	2024	Revisão	4-Ethylphenol—fluxes, metabolism and excretion of a gut microbiome derived neuromodulator implicated in autism	Metabólitos da microbiota intestinal contribuem para a neurodegeneração e melhora os fenótipos de ansiedade e autismo.
Olaguez-Gonzalez <i>et al.</i>	2024	Machine learning	Assessment of machine learning strategies for simplified detection of autism spectrum disorder based on the gut microbiome composition	Pequenas populações de bactéria podem levar a disbiose da microbiota intestinal.

Autor	Ano	Tipo	Estudo	Conclusão
Jung <i>et al.</i>	2024	Estudo Clínico	Gut microbial and clinical characteristics of individuals with autism spectrum disorder differ depending on the ecological structure of the gut microbiome	A associação entre o microbioma e os sintomas clínicos do TEA pode variar dependendo do enterótipo.
Olaguez-Gonzalez <i>et al.</i>	2023	Machine learning	Machine Learning (ML) Algorithms Applied to Predict Autism Spectrum Disorder Based on Gut Microbiome Composition	Utilização de modelos de ML para detectar TEA, com base na composição da microbiota intestinal, produz resultados promissores.
De Sales-Millán <i>et al.</i>	2023	Revisão	Microbiome–Gut–Mucosal–Immune–Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology	Bacteroides podem contribuir para a gravidade dos sintomas do autismo.
Levkova <i>et al.</i>	2023	Revisão	Genus-Level Analysis of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Mini Review	A abundância de gêneros bacterianos dentro do microbioma intestinal de crianças com TEA varia entre diferentes estudos.
Farooq <i>et al.</i>	2022	Revisão	Varied Composition and Underlying Mechanisms of Gut Microbiome in Neuroinflammation	O microbioma tem a capacidade de regular a função cerebral e a neuroinflamação.
Andrioaie <i>et al.</i>	2022	Revisão	The Role of the Gut Microbiome in Psychiatric Disorders	Pacientes com TEA há uma maior abundância de <i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> e <i>Clostridium</i> .
Alharthi <i>et al.</i>	2022	Revisão	The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder	Há evidências da disbiose microbiana intestinal na etiologia do TEA.
Zakharevich <i>et al.</i>	2022	Machine learning	CRISPR-Cas Systems in Gut Microbiome of Children with Autism Spectrum Disorders	Há envolvimento do bacteriófago nas mudanças na composição do microbioma no TEA.
Alamoudi <i>et al.</i>	2022	Revisão	Comparing the Gut Microbiome in Autism and Preclinical Models: A Systematic Review	Abundância de <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Dorea</i> e <i>Bilophilia</i> no TEA.
Jones <i>et al.</i>	2022	Estudo Clínico	Changes to the Gut Microbiome in Young Children Showing Early Behavioral Signs of Autism	Mudanças na composição bacteriana podem ocorrer em crianças com TEA.
Galova <i>et al.</i>	2021	Estudo Clínico	Characteristics of intestinal microbiome in children with autism	O microbioma de crianças com TEA difere significativamente das crianças saudáveis.
Fouquier <i>et al.</i>	2021	Estudo Clínico	The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change	O microbioma intestinal em indivíduos com TEA é afetado pela localização do local do estudo, bem como pela gravidade dos sintomas gastrointestinais.

Autor	Ano	Tipo	Estudo	Conclusão
Chernikova <i>et al.</i>	2021	Revisão	The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder	Um crescente número de evidências demonstra associação entre a microbiota intestinal e os sintomas do TEA.
Taniya <i>et al.</i>	2021	Revisão	Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation	Evidências elucidam a associação entre o eixo intestino-cérebro e o TEA.
Fu <i>et al.</i>	2021	Estudo Clínico	Exploring the Association of Autism Spectrum Disorders and Constipation through Analysis of the Gut Microbiome	Resultados sugerem interações multidirecionais e complexas entre TEA, microbioma e constipação.
Yap <i>et al.</i>	2021	Estudo Clínico	Autism-related dietary preferences mediate autism gut microbiome associations	Diferenças do microbioma no TEA podem refletir preferências alimentares.
Davies <i>et al.</i>	2021	Revisão	Altering the gut microbiome to potentially modulate behavioral manifestations in autism spectrum disorders: A systematic review	É possível modular os sintomas do TEA alterando o eixo intestino-cérebro-microbioma por probióticos.

Fonte: o autor

Discussão

A microbiota intestinal, por meio de seus metabólitos ou produtos de células enteroendócrinas, afeta diretamente a homeostase de todo o organismo por meio do eixo microbiota–intestino–cérebro (Hrnciarova *et al.*, 2024).

Com base nos estudos selecionados, a alta prevalência de disfunção gastrointestinal em indivíduos com TEA e suas complicações sugerem que há uma forte relação causal entre disbiose intestinal e disfunção cerebral. A homeostase do sistema gastrointestinal é mantida pela microbiota intestinal que, por sua vez, está relacionada com as vias de comunicação do sistema nervoso e imunológico, como proposto por Jung *et al.* (2024) em estudo recente da comparação da composição microbiana das fezes de 456 indivíduos com TEA e familiares utilizando técnicas de análise genômicas e bioinformática.

Estudo de Day *et al.* (2024), revendo a literatura salienta que metabólitos da microbiota intestinal contribuem para a neurodegeneração, mas também podem estar relacionados com a melhora da condição de ansiedade e autismo. Explicita que funções neurológicas são moduladas por metabólitos derivados do microbioma intestinal, como por exemplo o 4-etilfenol, associado a alterações neurológicas e comportamentais em indivíduos com TEA (Day *et al.*, 2024).

Embora nos trabalhos selecionados para esta revisão hajam extensas discussões sobre a dinâmica dos metabólitos intestinais nas alterações neurodegenerativas, constata-se que ainda há pouca compreensão quanto aos mecanismos pelos quais esses metabólitos exercem seus efeitos no hospedeiro (Fu *et al.*, 2021), como são transportados através do epitélio intestinal para todo o organismo (Alharthi *et al.*, 2022), como acontece seu trespasse pela barreira hematoencefálica e como atua no sistema imunológico e nervoso (Farooq *et al.*, 2022). Uma das hipóteses é o aumento da permeabilidade intestinal que é comum em indivíduos autistas, potencialmente explicando o aumento do efluxo de 4-etilfenol e de outros metabólitos como justificado por Day *et al.* (2024).

Um dos fatores discutidos na maioria dos estudos revisados para esta discussão, foi o aumento da permeabilidade intestinal. A integridade e a função do epitélio intestinal são mantidas pela microbiota intestinal e seus metabólitos (Andrioaie *et al.*, 2022), no entanto nos indivíduos com TEA as preferências alimentares restritivas podem alterar essa diversidade microbiana e com isso alterar e aumentar a permeabilidade intestinal resultando em constipação (Fu *et al.*, 2021) e dores abdominais (Fouquier *et al.*, 2021).

Pesquisas publicadas por Fouquier *et al.* (2021) e Fu *et al.* (2021), que estudaram a dieta, a localização e a composição fecal de indivíduos com TEA em relação às dores abdominais e constipação

intestinal, comuns nesses indivíduos, corroboram com o raciocínio de Day *et al.* (2024) reforçando essa relação causal.

Recentes revisões como a de Alharthi *et al.* (2022) e Levkova *et al.* (2023) salientam que o aumento da permeabilidade intestinal pode levar ao aumento dos níveis de componentes microbianos intestinais no sangue como, por exemplo, ácidos graxos, moléculas de lipopolissacarídeos e partículas de DNA e rRNA microbiano, levando à inflamação e produção de citocinas, tais como fator de necrose tumoral, interferon, interleucina-1 e interleucina-4, entre outras (Davies *et al.*, 2021). Uma das hipóteses mais aceitas, conforme revisão de Chernikova *et al.* (2021) e Zakharevich *et al.* (2022), relata que citocinas, produzidas inicialmente no lúmen intestinal e em seguida pelo sistema imune, podem ativar cascatas bioquímicas de sinalização e comunicação intrínseca da microbiota-intestino-cérebro, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A ativação desse eixo induziria inflamação sistêmica e do sistema nervoso central, com liberação de arginina vasopressina, considerada um biomarcador no TEA, responsável por afetar o comportamento social nesses indivíduos (De Sales-Millán *et al.*, 2023, Alharthi *et al.*, 2022).

Outro ponto crucial, discutido nos estudos selecionados na presente revisão, foi a produção de serotonina, um neurotransmissor importante na regulação do humor, da cognição e do neurodesenvolvimento (Farooq *et al.*, 2022). A microbiota intestinal pode alterar o metabolismo da serotonina proveniente de células do trato gastrointestinal (Farooq *et al.*, 2022, Yap *et al.*, 2021), uma vez que o único precursor da serotonina no intestino é o triptofano dietético obtido pela alimentação (Davies *et al.*, 2021). Apesar de utilizado em pequenas quantidades pelo organismo, sua produção depende da enzima triptofanase proveniente da microbiota intestinal, e qualquer alteração na disponibilidade desse aminoácido essencial ou na composição microbiana do lúmen intestinal pode representar risco para saúde do indivíduo, conforme enfatizado nos estudos de Chernikova *et al.* (2021) e Yap *et al.* (2021). Esse contexto está presente nos indivíduos com TEA devido às restrições alimentares e comportamentais características desse transtorno.

Com base nos estudos selecionados há pouca evidência e consenso sobre quais são os principais microrganismos e respectivos metabólitos responsáveis pelas interferências no eixo microbiota-intestino-cérebro e de como essa relação modula sintomas clínicos característicos do TEA (Jones *et al.*, 2022). No entanto, há concordância de que o aumento de metabólitos, de determinados gêneros bacterianos, são capazes de agir na modulação de vias bidirecionais intestino-cérebro, alterando a função e o comportamento cerebral. Essa relação causal foi corroborada pelo estudo de Yap *et al.* (2021) que analisou por metabolômica a composição fecal de 247 crianças com TEA em relação a dieta consumida e aos comportamentos associados ao TEA.

De Sales-Millán *et al.* (2023), em sua revisão de pesquisas abordando microbiota intestinal de indivíduos com TEA, mostrou avanço nos últimos anos identificando e quantificando microrganismos anaeróbicos Gram-positivos do gênero *Clostridium*, Gram-negativos do gênero *Bacteroides*, assim como fungos leveduriformes *Candida sp*, *Saccharomyces sp.*, como fortemente associados aos sintomas gastrointestinais no TEA. No entanto, poucos estudos clínicos são desenvolvidos e acresce que na sua maioria sofrem a limitação de número amostral reduzido como o de Galova *et al.* (2021) que obteve excelentes resultados mostrando que a microbiota de crianças com TEA difere significativamente das crianças neurotípicas, no entanto o seu número amostral foi de 46 indivíduos, divididos em 2 grupos, TEA e neurotípicos, limitando as interpretações dos resultados obtidos.

Assim, é significativo estabelecer estudos clínicos, experimentais, revisões e discussões neste campo de pesquisa como objetivou esta revisão, uma vez que novos tratamentos com prebióticos, probióticos, terapia de transferência de microbiota e transplante de microbiota fecal têm sido aplicados no controle dos distúrbios gastrointestinais de indivíduos com TEA. Davies *et al.* (2021), em revisão da modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro com o uso de probióticos relatou efeitos colaterais como diarreia, dor abdominal, edema e ocorrência de febre, além dos efeitos desejados.

Entender o papel do eixo microbiota-intestino-cérebro no neurodesenvolvimento é peça chave do quebra-cabeça intrincado e complexo da etiopatogenia multifatorial do TEA. Recentemente o Aprendizado de Máquina (Machine Learning) tem possibilitado simulações computacionais hipotéticas da microbiota intestinal (Olaguez-Gonzalez *et al.*, 2024), de metabólitos microbianos (Zakharevich *et al.*, 2022), de dietas específicas e suas interações com o eixo intestino-cérebro em indivíduos com TEA, podendo futuramente vir a corroborar no que tange à relação causal da dieta, da microbiota intestinal e do cérebro na etiologia do TEA (Olaguez-Gonzalez *et al.*, 2023).

Esse contexto é bastante promissor em relação as abordagens estatísticas tradicionais que podem considerar não relevantes informações de pouca significância estatística pelos modelos padronizados.

Conclusão

Depreende-se que o eixo microbiota-intestino-cérebro apresenta fortes evidências de envolvimento na etiopatogenia do TEA, sendo necessários mais estudos clínicos com número amostral ampliado para clarificar essa relação causal. Metabólitos de microrganismos anaeróbicos Gram-positivos do gênero *Clostridium*, Gram-negativos do gênero *Bacteriodes*, assim como fungos leveduriformes *Candida sp*, *Saccharomyces sp.*, estão fortemente associados aos sintomas gastrointestinais no TEA. O ML pode vir a ser ferramenta promissora na compreensão da etiologia microbiana do TEA.

Referências

- ALAMOUDI, Mohammed U. et al. Comparing the gut microbiome in autism and preclinical models: a systematic review. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 905841, 2022.
- ALHARTHI, Amani et al. The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1363, 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANDRIOAIE, Ioana-Maria et al. The role of the gut microbiome in psychiatric disorders. **Microorganisms**, v. 10, n. 12, p. 2436, 2022.
- CHERNIKOVA, Michelle A. et al. The brain-gut-microbiome system: pathways and implications for autism spectrum disorder. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4497, 2021.
- DAVIES, Camron et al. Altering the gut microbiome to potentially modulate behavioral manifestations in autism spectrum disorders: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 128, p. 549-557, 2021.
- DAY, Francesca; O'SULLIVAN, Justin; POOK, Chris. 4-Ethylphenol—fluxes, metabolism and excretion of a gut microbiome derived neuromodulator implicated in autism. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, p. 1267754, 2023.
- DE SALES-MILLÁN, Amapola et al. Microbiome–Gut–Mucosal–Immune–Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology. **Behavioral Sciences**, v. 13, n. 7, p. 548, 2023.
- FAROOQ, Rai Khalid et al. Varied composition and underlying mechanisms of gut microbiome in neuroinflammation. **Microorganisms**, v. 10, n. 4, p. 705, 2022.
- FOUQUIER, Jennifer et al. The gut microbiome in autism: study-site effects and longitudinal analysis of behavior change. **MSystems**, v. 6, n. 2, p. 10.1128/msystems.00848-20, 2021.
- FU, Shih-Chen; LEE, Chung-Han; WANG, Hsiuying. Exploring the association of autism spectrum disorders and constipation through analysis of the gut microbiome. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 2, p. 667, 2021.
- GALOVA, Elena et al. Characteristics of intestinal microbiome in children with autism. **Archiv Euromedica**, v. 12, n. 1, p. 6-7, 2022.
- HRNCIAROVA, Jela et al. Modulation of Gut Microbiome and Autism Symptoms of ASD Children Supplemented with Biological Response Modifier: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study. **Nutrients**, v. 16, n. 13, p. 1988, 2024.
- JONES, Jacquelyn et al. Changes to the gut microbiome in young children showing early behavioral signs of autism. **Frontiers in microbiology**, v. 13, p. 905901, 2022.
- JUNG, Yeonjae et al. Gut microbial and clinical characteristics of individuals with autism spectrum disorder differ depending on the ecological structure of the gut microbiome. **Psychiatry Research**, v. 335, p. 115775, 2024.
- LEVKOVA, Mariya; CHERVENKOV, Trifon; PANCHEVA, Rouzha. Genus-level analysis of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a mini review. **Children**, v. 10, n. 7, p. 1103, 2023.
- OLAGUEZ-GONZALEZ, Juan M. et al. Assessment of machine learning strategies for simplified detection of autism spectrum disorder based on the gut microbiome composition. **Neural Computing and Applications**, v. 36, n. 14, p. 8163-8180, 2024.
- OLAGUEZ-GONZALEZ, Juan M. et al. Machine learning algorithms applied to predict autism spectrum disorder based on gut microbiome composition. **Biomedicines**, v. 11, n. 10, p. 2633, 2023.
- TANIYA, Masuma Afrin et al. Role of gut microbiome in autism spectrum disorder and its therapeutic regulation. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, p. 915701, 2022.
- YAP, Chloe X. et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. **Cell**, v. 184, n. 24, p. 5916-5931. e17, 2021.
- ZAKHAREVICH, Natalia V. et al. CRISPR-Cas Systems in Gut Microbiome of Children with Autism Spectrum Disorders. **Life**, v. 12, n. 3, p. 367, 2022.

Agradecimentos

Geraldo Magno Alves de Abreu agradece à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) Processo SCBA 88887.968153/2024-00.