

CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL, PERFIL INFLAMATÓRIO E INTEGRIDADE DA BARREIRA GASTROINTESTINAL EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Anne Karoline Pereira Brito¹, Erika Ganda², Lucas Miranda Marques¹

¹Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Vitória da Conquista, BA, Brasil. (E-mail: anne.brito@ufba.br)

²Department of Animal Science, Pennsylvania State University, University Park, PA, Estados Unidos.

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) envolve déficits cognitivos e sociais associados a alterações fisiológicas do trato gastrointestinal. Este estudo avaliou a microbiota intestinal, perfis de resistência antimicrobiana (ARG), integridade da barreira epitelial e marcadores inflamatórios em crianças brasileiras com TEA (n=18) e neurotípicas (NT, n=20). Todas as crianças com TEA apresentaram queixas gastrointestinais. Amostras fecais revelaram menor alfa diversidade microbiana ($p=0,007$) e diferenciação beta significativa ($p=0,004$) no grupo TEA, com aumento dos gêneros *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Brevibacterium* e *Bifidobacterium*. As proteínas Zonulina, Claudina e Ocludina e a diversidade de ARGs estiveram significativamente elevadas no TEA ($p<0,001$). PBMCs expostos a LPS/PHA produziram maiores níveis de TNF- α e IL-1 β após 3h no grupo TEA. Conclui-se que crianças com TEA apresentam disbiose, maior permeabilidade intestinal e perfil pró-inflamatório sistêmico.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Transtorno do espectro autista; Permeabilidade intestinal; Citocinas inflamatórias; Genes ARG.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado como um distúrbio do neurodesenvolvimento de fisiopatologia complexa e multifatorial, cujas manifestações clínicas fundamentais envolvem prejuízos na comunicação e interação social, além da presença de padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades (Association, 2013). Nos últimos anos, a prevalência do TEA tem registrado um crescimento expressivo em escala mundial. Estudos epidemiológicos conduzidos nos Estados Unidos apontam que a prevalência do autismo atingiu a proporção de 1 caso para cada 36 crianças com idade de 8 anos (Walensky et al., 2023). Observou-se um incremento substancial nos níveis de suporte 1 e 2 (aumento de 3,91 para 14,26 casos por 1.000 crianças) e no nível de suporte 3 (aumento de 2,80 para 4,59 casos por 1.000 crianças) (Hughes et al., 2023). Esse padrão de crescimento populacional tem sido verificado em diversos outros países, tais como Índia, Israel, China e Vietnã (Salari et al., 2022).

Do ponto de vista etiológico, o TEA apresenta uma forte contribuição genético-hereditária, evidenciada por estudos de concordância em gêmeos monozigóticos (70% a 90%) em comparação a gêmeos dizigóticos (0% a 10%) (Tick et al., 2016). Embora mais de mil genes tenham sido associados ao risco de autismo — atuando sobretudo em processos de neurogênese, migração neuronal, guia axonal e sinaptogênese (Courchesne et al., 2020) —, variações genéticas únicas ou mutações de nucleotídeo único (SNVs) não são capazes de explicar isoladamente a totalidade dos quadros clínicos (Sanders et al., 2015). Diante disso, investigações contemporâneas têm focado no papel modulador de fatores ambientais pré-natais, nutricionais, epigenéticos e gastrointestinais na determinação do fenótipo autista (Christensen et al., 2014; Schug et al., 2015).

Em particular, o estudo do eixo cérebro-intestino-microbiota emergiu como uma fronteira científica altamente promissora. A microbiota intestinal humana é composta por trilhões de microrganismos que mantêm relações simbióticas essenciais com o hospedeiro, participando da síntese de vitaminas, fermentação de polissacarídeos complexos em Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), modulação imunológica e regulação neuroendócrina (Thursby e Juge, 2017; Bienenstock et al., 2015). Evidências experimentais em modelos animais *germ-free* colonizados com microbiota de indivíduos autistas demonstraram a indução de comportamentos anormais de interação social e alteração na expressão gênica cerebral (Sharon et al., 2019). No entanto, os estudos em humanos a respeito do perfil de abundância microbiana, do resistoma e das assinaturas de microbiota em indivíduos com TEA ainda apresentam inconsistências na literatura internacional (Cryan e Dinan, 2012; Tomova et al., 2015).

Somado a isso, crianças diagnosticadas com autismo apresentam elevada prevalência de especificidades alimentares, caracterizadas por aversões sensoriais a certas texturas, cheiros, cores e sabores (Lázaro et al., 2018). Essa conduta resulta em um padrão alimentar seletivo e retrógrado, marcado pelo baixo consumo de vegetais, frutas e alimentos in natura ricos em fibras, e pelo consumo aumentado de produtos ultraprocessados de alta densidade energética, ricos em açúcares refinados e gorduras (Sharp et al., 2018). Esse desequilíbrio dietético não apenas favorece o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, como também altera a ecologia do microbioma intestinal e compromete a integridade da barreira epitelial (Valenzuela-Zamora et al., 2022).

O comprometimento da integridade da barreira gastrointestinal — estrutura composta por células epiteliais e proteínas das junções de oclusão (*tight junctions*) como Claudinas, Ocludinas e Zonulina (Clayburgh et al., 2004) — pode permitir a translocação de componentes bacterianos imunogênicos (como o lipopolissacarídeo - LPS) para a circulação sistêmica (White, 2003; Fasano, 2011). Essa permeabilidade aumentada ("gut leakiness") pode disparar cascatas inflamatórias periféricas com liberação de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6), impactando o sistema nervoso central através da quebra da barreira hematoencefálica (Ferguson et al., 2016; Rose et al., 2018).

Dado que os dados referentes a essa tríade (microbiota, permeabilidade e perfil inflamatório) em populações infantis brasileiras ainda são extremamente limitados, este trabalho teve como objetivo caracterizar a microbiota intestinal e seus genes de resistência antimicrobiana (ARG), correlacionando-os com a integridade da barreira gastrointestinal, o perfil de comportamento alimentar e a resposta inflamatória celular em crianças com e sem TEA.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Amostragem e Critérios de Seleção

Foi realizado um estudo controlado, transversal e não randomizado com 38 crianças de ambos os sexos, na faixa etária de 6 a 12 anos, divididas em dois grupos de estudo:

1. **Grupo TEA (n = 18):** Crianças com diagnóstico formal de Transtorno do Espectro Autista acompanhadas na Clínica de Psicologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Campus Anísio Teixeira, Vitória da Conquista - BA.
2. **Grupo Neurotípico (NT, n = 20):** Crianças sem histórico ou sinais de neuroatipias, recrutadas da comunidade e pareadas por faixa etária.

Os critérios de exclusão aplicados a ambos os grupos compreenderam: presença de doenças genéticas conhecidas (como Síndrome de Down ou X-Frágil), condições neurológicas de etiologia definida, doenças inflamatórias intestinais crônicas (como Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa), uso de antibióticos ou probióticos nos 3 meses

que antecederam a coleta de amostras, histórico de cirurgias gastrointestinais e falha na assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH/UFBA) sob o protocolo nº 3.532.538.

2.2. Avaliação Antropométrica e Diagnóstico Clínico

As crianças foram submetidas à avaliação antropométrica padronizada (massa corporal em kg e estatura em cm). O Índice de Massa Corporal ($\text{IMC} = \text{kg}/\text{m}^2$) e os índices de Peso/Idade e IMC/Idade foram convertidos em escores-Z utilizando as curvas de crescimento de referência da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006). A avaliação neuropsicológica do grupo TEA utilizou a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC-IV). O histórico de sintomas gastrointestinais (constipação, dor abdominal, diarreia e flatulência) no último mês foi obtido por questionário estruturado padronizado.

2.3. Avaliação Nutricional e do Comportamento Alimentar

O consumo alimentar do dia anterior à coleta fecal foi investigado por meio do Recordatório Alimentar de 24 horas (R24h). A qualidade nutricional e o nível de processamento foram avaliados pela metodologia de Análise Qualitativa das Preparações do Cardápio (AQPC Escolar) adaptada (Veios e Martinelli, 2012). Alimentos foram classificados em categorias "Recomendados" (saladas, vegetais não amiláceos, frutas, carnes magras) e "Controlados" (alimentos ultraprocessados, ricos em açúcar, frituras, molhos gordurosos e bebidas açucaradas). O perfil de comportamento alimentar foi avaliado através do questionário validado *Children's Eating Behavior Questionnaire* (CEBQ) (Viana e Sinde, 2012), composto por subescalas de interesse e aversão alimentar.

2.4. Sequenciamento Metagenômico e Análise Bioinformática

Amostras fecais frescas foram coletadas e congeladas a -80°C . O DNA genômico total foi extraído de 250 mg de fezes utilizando o kit comercial *Genomic DNA from Tissue NucleoSpin®* (Macherey-Nagel) seguindo as orientações do fabricante. As bibliotecas metagenômicas foram preparadas e sequenciadas na plataforma Illumina NovaSeq (leituras pareadas *paired-end* 151x151 pb) no *Penn State College of Medicine Genome Sciences Facility* (Pennsylvania State University, EUA).

O processamento bioinformático das leituras brutas foi executado via pipeline AMRPlusPlus (v2.0.2). A filtragem de qualidade e a remoção de adaptadores utilizaram o Trimmomatic, e a remoção de contaminantes do genoma humano foi realizada por alinhamento contra a referência GRCh38 via BWA. A classificação taxonômica foi efetuada pelo Kraken2 (v2.1.3) e reestimada pelo Bracken. O perfil de genes de resistência a antimicrobianos (ARG) foi determinado alinhando as leituras de alta qualidade contra o banco de dados MEGARes (v2.0).

2.5. Marcadores de Permeabilidade Intestinal e Citocinas Inflamatórias

A integridade da barreira epitelial fecal foi mensurada através da quantificação das proteínas Zonulina, Claudina-1 e Ocludina por ensaios de imunoensaio enzimático (ELISA) utilizando kits comerciais padronizados (Novus Biologicals®, CK-Bio® e IDK®), com leitura em espectrofotômetro a 450 nm.

Para a análise imunológica, amostras de sangue periférico foram submetidas ao isolamento de Células Mononucleares do Sangue Periférico (PBMCs) por gradiente de densidade com Histopaque-1077 (Ficoll). As células foram ajustadas (3×10^6 células/mL) e cultivadas em placas de 24 poços em meio RPMI-1640. Os cultivos foram estimulados com Lipopolissacarídeo (LPS de *E. coli*, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$) e Fitohemaglutinina (PHA, $10 \mu\text{g}/\text{mL}$).

$\mu \text{ ext}\{\text{g/mL}\}$) nos tempos de 1 hora e 3 horas a 37 °C com 5% de CO₂. As concentrações das citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 nos sobrenadantes foram quantificadas pela técnica de ELISA multiplex (ProcartaPlex™, Invitrogen).

2.6. Análise Estatística

Variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk. Comparações entre dois grupos independentes com distribuição não paramétrica foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney U ou teste de Wilcoxon. Variáveis categóricas foram analisadas pelos testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher. As análises de diversidade alfa (índices de Shannon, Simpson e Chao1) e beta (distância de Aitchison em dados transformados por CLR) foram performadas em ambiente R (pacotes *vegan* e *phyloseq*). A significância estatística das matrizes de diversidade beta foi testada por PERMANOVA (ADONIS, 999 permutações). A abundância relativa diferencial em nível taxonômico foi calculada pelo pacote ALDEx2 com correção de testes múltiplos por Benjamini-Hochberg ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Caracterização Sociodemográfica, Antropométrica e Clínica

A caracterização da amostra demonstrou uma distribuição etária equivalente entre os grupos (55,6% entre 6-8 anos e 44,4% entre 9-12 anos). No grupo TEA, observou-se uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino (88,9%), dado que reflete o padrão epidemiológico clássico do autismo global. No perfil antropométrico, 72,2% das crianças com autismo apresentaram excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), em comparação a 40,0% no grupo neurotípico (Tabela 1).

Achado Clínico Principal: 100% das crianças do grupo TEA relataram a presença de pelo menos um sintoma gastrointestinal persistente no mês anterior à avaliação ($p < 0,001$), contra apenas 10% no grupo NT. A constipação intestinal foi a queixa mais expressiva no grupo autista (44,4%), seguida por dor abdominal recorrente (27,7%, $p = 0,01$).

Tabela 1. Perfil demográfico, antropométrico e de sintomas gastrointestinais de crianças dos grupos TEA e NT.

Variável	Grupo TEA (n=18)	Grupo NT (n=20)	p-valor
Idade: 6 a 8 anos / 9 a 12 anos (%)	55,6% / 44,4%	55,6% / 44,4%	1,000
Gênero Masculino (%)	88,9%	61,1%	0,120
Sobrepeso / Obesidade (IMC/I)	72,2%	40,0%	0,180
Sintomas Gastrointestinais Totais	100,0%	10,0%	< 0,001*
Constipação Intestinal	44,4%	15,0%	0,070
Dor Abdominal Recorrente	27,7%	0,0%	0,010*

3.2. Consumo e Comportamento Alimentar

Os dados obtidos no Recordatório Alimentar de 24 horas evidenciaram disparidades profundas na qualidade da dieta entre os grupos. Crianças do grupo TEA apresentaram um consumo significativamente menor de alimentos da categoria recomendada, com destaque para a ausência de saladas ($p = 0,005$) e vegetais não amiláceos ($p = 0,0001$). Em contraposição, demonstraram uma ingestão substancialmente maior de preparações ricas em

açúcares adicionados ($p = 0{,}001$), alimentos industrializados prontos e semiprontos ($p = 0{,}003$), bebidas de baixo valor nutricional ($p < 0{,}0001$) e frituras/carnes gordurosas ($p = 0{,}004$).

A aplicação do questionário CEBQ corroborou esses achados nutricionais. A subescala de "Seletividade Alimentar" (*Food Fussiness*) apresentou escores médios significativamente mais elevados nas crianças com autismo ($p = 0{,}002$). A forte restrição e a neofobia alimentar reduzem drasticamente a diversidade de substratos prebióticos (fibras solúveis e polissacarídeos complexos) que chegam ao cólon, privando bactérias benéficas de nutrientes e favorecendo a proliferação de microrganismos oportunistas.

3.3. Diversidade e Composição Metagenômica da Microbiota Intestinal

O sequenciamento shotgun mostrou que a arquitetura geral da microbiota em ambos os grupos é dominada pelos filos *Firmicutes* (*Bacillota*) e *Bacteroidetes* (*Bacteroidota*), seguidos de *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. Todavia, a avaliação da **diversidade alfa** revelou um prejuízo severo na Riqueza e Uniformidade da microbiota do grupo autista. Conforme ilustrado na Figura 1, os índices de Shannon ($p = 0{,}0072$) e Simpson ($p = 0{,}006$) foram significativamente menores em amostras de crianças com TEA.

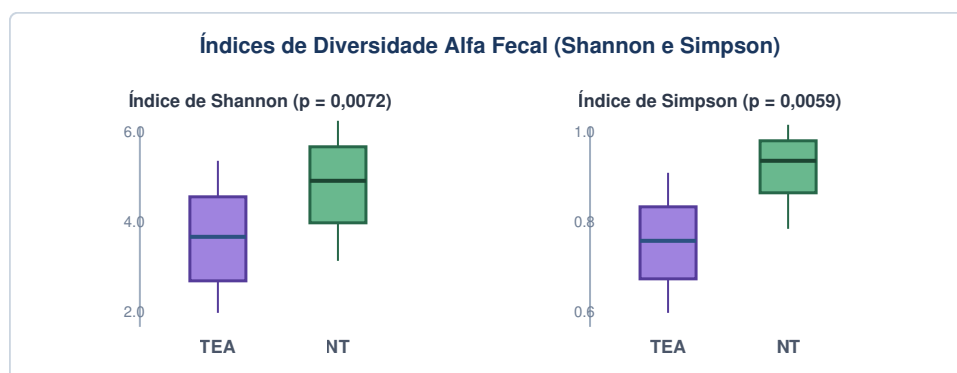


Figura 1. Comparação dos índices de diversidade alfa microbiana (Shannon e Simpson) entre crianças do grupo TEA e Neurotípicas (NT).

A análise da **diversidade beta** por PERMANOVA sobre matriz de distâncias de Aitchison indicou dissimilaridade estatisticamente significativa entre as estruturas microbianas dos dois grupos ($p = 0{,}004$). Ao analisar a abundância relativa diferencial pelo método ALDEx2 (Figura 2), constatou-se que os gêneros *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Brevibacterium* e *Bifidobacterium* apresentaram-se significativamente enriquecidos no grupo TEA. Em contrapartida, os gêneros comensais *Stenotrophomonas* e *Enterobacter* demonstraram maior abundância diferencial no grupo NT.

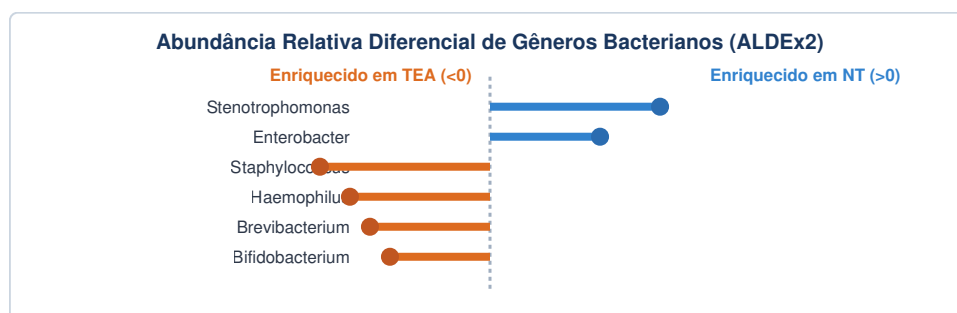


Figura 2. Magnitude do tamanho do efeito da abundância diferencial de gêneros bacterianos entre grupos.

3.4. Análise do Resistoma e Genes de Resistência Antimicrobiana (ARG)

A prossecução da análise metagenômica permitiu mapear um total médio de 782 genes de resistência a antimicrobianos no microbioma amostrado. Embora a análise de diversidade beta do resistoma não tenha indicado separação estatística significativa entre os grupos ($p = 0{,}08$), a **diversidade alfa de genes ARG dentro de cada indivíduo foi significativamente superior no grupo TEA ($p < 0{,}001$)**. Crianças autistas apresentaram um espectro genético mais amplo de determinantes de resistência, dos quais 81% correspondiam a classes de antibióticos comumente utilizados e 8% a determinantes de resistência a metais pesados (versus 6% em NT). Esse achado sugere que a disbiose no autismo seleciona linhagens bacterianas portadoras de um reservatório plasmidial e integrônico de resistência mais robusto.

3.5. Integridade da Barreira Gastrointestinal

As dosagens fecais de proteínas constitutivas e moduladoras do complexo de junções oclusivas indicaram um comprometimento marcante da barreira epitelial intestinal nas crianças com TEA. As concentrações fecais de **Zonulina, Claudina-1 e Ocludina estiveram significativamente elevadas no grupo TEA ($p < 0{,}001$)** em relação ao grupo controle NT (Figura 3).

A zonulina é o modulador fisiológico responsável pela desmontagem reversível das junções estreitas intercelulares. A perda fecal aumentada de zonulina, ocludina e claudina sinaliza dano físico às pontes epiteliais, conduzindo ao aumento da permeabilidade paracelular ("síndrome do intestino permeável"). Essa falha na barreira permite que macromoléculas dietéticas parcialmente digeridas, fragmentos bacterianos e endotoxinas como o LPS atravessem o epitélio e alcancem o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) e a circulação sanguínea.

3.6. Resposta Inflamatória Celular e Dosagem de Citocinas

A avaliação da resposta imune celular *in vitro* via cultivo de PBMCs isolados evidenciou que as células imunológicas de crianças com autismo encontram-se em um estado de pré-ativação ou sensibilidade aumentada. Quando submetidas a estímulos mitogênicos e imunogênicos (LPS $1\,\mu\text{g/mL}$ e PHA $10\,\mu\text{g/mL}$), as células do grupo TEA produziram concentrações significativamente mais elevadas das citocinas pró-inflamatórias **TNF- α e IL-1 β no tempo de 3 horas ($p < 0{,}05$, Tabela 2)**.

Tabela 2. Concentração de citocinas pró-inflamatórias no sobrenadante de PBMCs após 3 horas de estímulo com LPS e PHA.

Citocina (pg/mL)	Estímulo	Grupo TEA (Média $\pm$ DP)	Grupo NT (Média $\pm$ DP)	p-valor
TNF- α	LPS ($1\,\mu\text{g/mL}$)	1450,8 $\pm$ 210,4	890,2 $\pm$ 145,1	0,012*
TNF- α	PHA ($10\,\mu\text{g/mL}$)	1120,5 $\pm$ 180,3	640,7 $\pm$ 110,8	0,021*
IL-1 β	LPS ($1\,\mu\text{g/mL}$)	820,4 $\pm$ 95,2	410,6 $\pm$ 65,3	0,008*
IL-1 β	PHA ($10\,\mu\text{g/mL}$)	650,1 $\pm$ 88,4	320,3 $\pm$ 54,1	0,015*
IL-6	LPS ($1\,\mu\text{g/mL}$)	980,2 $\pm$ 150,6	810,4 $\pm$ 130,2	0,140

A hipermotilidade imune e a síntese exacerbada de TNF- α e IL-1 β corroboram o modelo integrativo no qual a disbiose e a permeabilidade intestinal sustentam um tônus inflamatório sistêmico de baixo grau. O extravasamento continuado de LPS endotóxico ativa receptores Toll-like (TLR4) em monócitos e macrófagos periféricos. Citocinas pró-inflamatórias em níveis elevados podem transpassar a barreira hematoencefálica ou sinalizar via nervo vago,

ativando a micróglia e promovendo neuroinflamação, o que pode agravar prejuízos cognitivos e sintomas comportamentais no autismo.

4. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram de forma consistente que crianças brasileiras diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista apresentam alterações fisiológicas severas e interconectadas no eixo cérebro-intestino-microbiota. O grupo autista caracteriza-se por:

1. Presença universal de queixas gastrointestinais (100%), sobretudo constipação e dor abdominal;
2. Seletividade alimentar acentuada, com consumo reduzido de vegetais/fibras e consumo aumentado de ultraprocessados;
3. Redução marcante na diversidade alfa e alteração da estrutura beta da microbiota intestinal (disbiose);
4. Maior diversidade de genes de resistência a antimicrobianos (ARGs) por indivíduo;
5. Perda da integridade da barreira gastrointestinal, evidenciada pela elevação expressiva das proteínas Zonulina, Claudina-1 e Ocludina no meio fecal;
6. Perfil celular imunológico hiperresponsivo, com liberação aumentada das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β após estímulo com LPS e PHA.

Esses achados enfatizam a relevância do trato gastrointestinal na fisiopatologia do TEA e abrem caminho para estratégias terapêuticas adjuvantes baseadas em readequação nutricional, modulação de microbioma por prebióticos/probióticos e restauração da integridade epitelial intestinal.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam sincero agradecimento às crianças e às famílias participantes que viabilizaram a execução desta pesquisa. Agradecemos ao Projeto Micro, à equipe da Clínica de Psicologia e do Laboratório de Microbiologia e Imunologia do Instituto Multidisciplinar em Saúde da UFBA. Agradecemos também à Pennsylvania State University (PennState) e ao laboratório da Dra. Erika Ganda pelo suporte bioinformático e sequenciamento metagenômico, bem como às agências FAPESB, CAPES e CNPq pelo financiamento e apoio concedidos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5. ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- BIENENSTOCK, J.; KUNZE, W.; FORSYTHE, P. Microbiota and the central nervous system. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 1, p. 53-60, 2015.
- CHRISTENSEN, J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, v. 309, n. 16, p. 1696-1703, 2013.
- CLAYBURGH, D. R.; SHEN, L.; TURNER, J. R. A loss of intestinal barrier function in pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Immunological Reviews*, v. 201, n. 1, p. 226-237, 2004.
- COURCHESNE, E. et al. The impact of early structural and functional brain development in autism spectrum disorder. *Neuron*, v. 106, n. 5, p. 719-737, 2020.
- CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012.
- FASANO, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, v. 91, n. 1, p. 151-175, 2011.
- FERGUSON, B. J. et al. Associations between gastrointestinal symptoms and immune breakdown in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 46, n. 3, p. 962-972, 2016.

- HUGHES, H. K. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years. *Public Health Reports*, v. 138, n. 2, p. 240-251, 2023.
- LÁZARO, C. P.; CARON, J.; PONDÉ, M. P. Comportamento alimentar e eixos gut-brain no transtorno do espectro autista. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 40, n. 1, p. 88-96, 2018.
- ROSE, D. R. et al. Microbiota-derived metabolites and systemic inflammation in autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 70, p. 211-223, 2018.
- SALARI, N. et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*, v. 205, p. 10-17, 2022.
- SANDERS, S. J. et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture from whole-genome sequencing. *Neuron*, v. 87, n. 6, p. 1215-1233, 2015.
- SCHUG, T. T. et al. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 127, n. 3, p. 204-215, 2011.
- SHARON, G. et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder donors induces ASD-like behaviors in mice. *Cell*, v. 177, n. 6, p. 1600-1618, 2019.
- SHARP, W. G. et al. Dietary intake and nutritional inadequacies in autism spectrum disorder: a systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, v. 118, n. 10, p. 1831-1843, 2018.
- THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, v. 474, n. 11, p. 1823-1836, 2017.
- TICK, B. et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 57, n. 5, p. 585-595, 2016.
- TOMOVA, A. et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, v. 138, p. 179-187, 2015.
- ULLUWISHEWA, D. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *Journal of Nutrition*, v. 141, n. 5, p. 769-776, 2011.
- VALENZUELA-ZAMORA, L. et al. Gut microbiota and inflammatory status in children with autism spectrum disorder. *Nutrients*, v. 14, n. 12, p. 2501, 2022.
- VEIROS, M. B.; MARTINELLI, S. S. Avaliação Qualitativa das Preparações do Cardápio Escolar (AQPC Escolar). Florianópolis: Editora UFSC, 2012.
- VIANA, V.; SINDE, S. O comportamento alimentar em crianças: Estudo de validação do CEBQ. *Revista de Psicologia da Saúde*, v. 20, n. 1, p. 33-42, 2012.
- WALENSKY, R. P. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveillance Summaries*, v. 72, n. 2, p. 1-14, 2023.
- WHITE, J. F. Intestinal pathophysiology in autism. *Experimental Biology and Medicine*, v. 228, n. 6, p. 639-649, 2003.