



DISBIOSE INTESTINAL E A CITOTOXICIDADE DA BACTÉRIA *Desulfovibrio* sp. NOS SINTOMAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA

Larissa Janaina Sayuri Watanabe¹, Telma Saraiva dos Santos², Anelise Francios², Tacito Graminha Campos³

¹Biomédica pelo Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL)

²Mestrandas do programa de Pós-graduação em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina (UEL)

³Doutor em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Docente do Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). E-mail: tacito@biologo.bio.br

Endereço para correspondência: Avenida Juscelino Kubistchek, 1870. Londrina/PR

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é considerado uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por deficiências na comunicação, interação social, interesses restritos, comportamento repetitivo e estereotipado, entre outros. O Autismo Regressivo (AR) é uma subclasse pertencente aos TEAs, onde durante a primeira infância a criança apresenta regressão para sintomas típicos autistas. Sabe-se que a etiologia dos TEAs é multifatorial. O início do comportamento atípico é acompanhado pelo aparecimento de distúrbios gastrointestinais conforme relatado por pais, diante disso estudos recentes têm relacionado a disbiose intestinal já comprovada de crianças com autismo reversível e a influência da bactéria *Desulfovibrio* sp., sobre os sintomas do transtorno. A *Desulfovibrio* sp., é uma bactéria Gram negativa que produz sulfeto de hidrogênio e ácido propiônico, metabólitos que quando em excesso apresentam comportamento tóxico que são responsáveis por alterações sistêmicas capazes de gerar sintomas semelhantes aos observados no transtorno. Diante disso, este trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão bibliográfica a respeito da relação da disbiose intestinal e citotoxicidade de *Desulfovibrio* sp., na sintomatologia do transtorno autista, demonstrando os componentes bacterianos envolvidos nesse transtorno. Para isso foram selecionados artigos científicos em sua maioria publicados nos últimos dez anos para compor esse artigo.

Palavras-chave: Transtorno autista; Disbiose; Sulfeto de hidrogênio; Propionados.

INTESTINAL DYSBIOSIS AND CYTOTOXICITY OF *Desulfovibrio* sp. BACTERIA in AUTISM SPECTRUM DISORDER SYMPTOMS

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopment disorder characterized by impairments in social interaction, communication, restricted interests and repetitive and stereotyped behavior, among others. Regressive Autism is a subclass belonging to ASDs, which during early childhood the child presents regression for typical autistic symptoms. It is known that the etiology of the ASDs is multifactorial. The beginning of atypical behavior is accompanied by the appearance of gastrointestinal disorders as reported by parents. Therefore, recent studies have related intestinal dysbiosis in children with reversible autism and the influence of bacteria *Desulfovibrio* sp. on disorder's symptoms. *Desulfovibrio* sp. is a



Gram negative bacteria that produces hydrogen sulfide and propionic acid, metabolites that, when in excess, present toxic behavior that are responsible for systemic alterations capable of generating symptoms similar to those observed in the disorder. Therefore, this paper aims to present a bibliographical review about intestinal dysbiosis and cytotoxicity of *Desulfovibrio sp.* relationship in autistic disorder symptomatology, demonstrating bacterial components involved in this disorder. For that, scientific articles published in the last ten years were selected to compose this article.

Keywords: Autistic disorder; Dysbiosis; Hydrogen sulphide; Propionates.

INTRODUÇÃO

O psiquiatra Austríaco Leo Kanner, considerado o pai do autismo, em 1943 usou pela primeira vez o termo autista para designar indivíduos incapazes de efetuar trocas afetivas, distúrbios de contato afetivo, aspecto físico normal, comportamentos ritualísticos, bom potencial cognitivo e ausência de linguagem. Desde então a definição de autismo sofreu mudanças, passando a ser chamado de Transtorno do espectro autista (TEA), o conjunto de distúrbios que possuem incapacidade de desenvolvimento e podem causar problemas sociais, comportamentais e na comunicação significativos (1).

O Centro de controle e prevenção de doenças (CDC – *Center of Diseases Control and Prevention*) em 2012 divulgou que 1 em cada 68 crianças, o que equivale a 1,5%, é identificada com TEA de acordo com as estimativas, da Rede de ADMD (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring*) de 11 comunidades em todo os Estados Unidos e que não há distinção racial, étnica ou socioeconômica. O autismo é 4,5 vezes mais comum no sexo masculino, entretanto, quando acomete o sexo feminino tende a ser mais grave (1).

O diagnóstico do TEA, é baseado em critérios estabelecidos pela *American Psychiatric Association*, esses critérios se baseiam em três domínios: interação social, alterações qualitativas nas habilidades de comunicação e presença de padrões de comportamento restritivo e repetitivo (2). Entre as influências ambientais, as condições alimentares estão diretamente relacionadas com os sintomas do trato gastrointestinal (TGI) observados em crianças com Autismo, a possibilidade de uma inflamação do TGI com alteração na permeabilidade intestinal causa uma diversidade de alterações descritas no autismo, isso possibilita o trânsito de toxinas, alérgenos ou peptídeos provenientes da disbiose intestinal que estimulam a neuroinflamação, reações autoimunes e danos cerebrais (3,4).



Dentre os possíveis microrganismos envolvidos na etiologia autista tem-se especial atenção para o gênero *Desulfovibrio sp.*, isolado em amostras de fezes de crianças com autismo regressivo (AR) em 2011 (4), enquanto a flora bacteriana benéfica estava em déficit (4-5).

METODOLOGIA

Levando em consideração os relatos e descrições da literatura, é importante o entendimento da relação com a disbiose e especificamente do microrganismo *Desulfovibrio sp.*, na sintomatologia do autismo. Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos que propuseram essa relação durante os últimos anos. O levantamento bibliográfico foi realizado em 2017, por meio das seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Periódicos Capes e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Transtorno do espectro autista

O autismo é considerado uma desordem neurológica de amplo espectro envolvendo casos de diferentes graus associados a fatores genéticos e ambientais, cuja manifestação é variável (2). O autismo pertence à família dos transtornos invasivos do desenvolvimento, sendo chamado de transtorno do espectro autista (TEA) (1). O TEA é subdividido em quatro transtornos propriamente ditos e uma categoria residual: autismo infantil, Síndrome de Asperger, Síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância e os transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação (7).

Aproximadamente um terço dos pacientes com autismo infantil apresenta o que se define como autismo regressivo (AR), em que a criança apresenta início da manifestação da doença, entre 18 a 36 meses, chamada de início tardio, esta é a fase da primeira infância, responsável pelo início do neurodesenvolvimento (7).

O TEA é considerado um distúrbio do neurodesenvolvimento, caracterizado por deficiências na comunicação, interação social associada a comportamentos estereotipados, restritivos e repetitivos. Entre os principais sintomas do TEA temos comprometimento cognitivo, dificuldade de socialização e aprendizagem, interesses restritos, comportamento repetitivo e estereotipado bem como ritualísticos, sensibilidade incomum, autoagressão,



entre outros, lembrando que podem apresentar essas características nos mais variados níveis (1).

Além dos sintomas comportamentais típicos do Autismo existe um consenso de doenças e sintomas gastrointestinais que são frequentemente relatados em pacientes com TEA do tipo AR, embora não façam parte do critério diagnóstico e haja divergências nas porcentagens em diversos estudos (8-10). Dentre os distúrbios do TEA, o AR é o que apresenta maior queixa de sintomas gastrointestinais como constipação crônica, dores abdominais, fezes amolecidas com ou sem diarreia e encoprese como consequência da constipação, anormalidade como inchaço abdominal e deficiência de dissacaridase também são relatados (11). O grau de comprometimento gastrointestinal pode estar diretamente relacionado com a gravidade da doença (8).

Entre as possíveis etiologias do TEA as alterações genéticas mostram-se menos significativas, cerca de 10% (12) e salienta-se a importância de fatores externos compartilhados como demonstrado em estudo anterior (13). Este estudo comparou a concordância entre um grupo maior de gêmeos monozigóticos, dizigóticos e a taxa de autismo entre parentes de primeiro grau, demonstrando que a concordância para gêmeos monozigóticos foi menor do que para dizigóticos, concluindo que o ambiente compartilhado tem maior influência do que fatores exclusivamente genéticos já que parentes de primeiro grau também apresentam risco aumentado de desenvolvimento da doença.

Alguns autores propõem a interpretação do autismo como um distúrbio metabólico que afeta o cérebro e não o oposto, analisando desta forma temos a biologia de sistemas que analisa o intercâmbio e a dinamização entre citocinas, neurotransmissores, enzimas, metabólitos, íons entre outros componentes que interagem entre si ou não. Ele relaciona a ligação entre o sistema nervoso entérico, sistema nervoso central (SNC) e fatores imunológicos, esses três sistemas necessitam de estímulos e interação com o ambiente para seu desenvolvimento e maturação da homeostase funcional (14).

Evidências da disbiose intestinal autista

Existe um consenso de que os problemas gastrointestinais são comuns em indivíduos com TEA, sabe-se que os sintomas variam em grau e natureza entre os estudos, entretanto a maioria dos sintomas, que mais são relatados são diarreia crônica, moderada ou grave, constipação, inchaço, refluxo esofágico, dor abdominal e gases (8).



Sabe-se que a microbiota intestinal normal é responsável pela metabolização de polissacarídeos vegetais, promovendo a motilidade gastrointestinal, manutenção do equilíbrio hídrico além de competir com bactérias patogênicas. Quando ocorre a perda dessa flora, ocorre o crescimento excessivo de microrganismos danosos que podem, por sua vez, causar problemas gastrointestinais que influenciam sintomas comportamentais como confusão, hiperatividade, falta de concentração, letargia, irritabilidade, agressividade, dor abdominal e constipação (9). A dor abdominal, constipação e/ou diarreia são desagradáveis e susceptíveis a induzir uma diminuição na capacidade de concentração, desenvolver problemas de comportamento como autoagressão, especialmente em crianças incapazes de comunicar seu desconforto, como em casos de AR (8).

A flora intestinal comum é composta de aproximadamente 1000 espécies diferentes de bactérias (15). Essas espécies bacterianas residentes no TGI possuem atividades probióticas que previnem a adesão de patógenos entéricos nas células epiteliais intestinais, desta forma, uma perturbação na microflora no início do desenvolvimento pode ser crucial para que todo o resto do neurodesenvolvimento seja comprometido negativamente (16).

A primeira hipótese proposta, em que bactérias intestinais podem estar envolvidas no autismo deu grande relevância à relação da alteração da microflora intestinal com os sintomas autistas (17). Pouco depois foi descrito os resultados quanto ao uso de vancomicina oral durante algumas semanas em camundongos que levou ao aparecimento de sintomas típicos autistas com regressão progressiva dos mesmos quando o tratamento foi interrompido (7). Outro estudo salientou a importância da conexão intestino-cérebro e a influência da dieta na composição da flora intestinal (18). Relatos anedóticos indicaram que pacientes com uma dieta isenta de glúten podem apresentar melhora nos sintomas gastrointestinais (8), semelhante aos resultados encontrados anteriormente (17).

Em diferentes estudos as bactérias mais encontradas na disbiose intestinal autista foi *Clostridium sp.*, *Ruminococcus sp.*, *Bacteroidetes sp.*, *Firmiculites sp.* e *Desulfovibrio sp.* (4,5,8). Através do uso da técnica de pirosequênciação de fezes em crianças com AR foi observado que a bactéria *Desulfovibrio sp.*, era mais comum do que o gênero *Clostridium* anteriormente relatado em seus artigos como potencialmente patógeno, e ao comparar fezes de indivíduos autistas e os irmãos dessas crianças, além do grupo controle, foi observado que os irmãos tinham maior concentração da bactéria do que o grupo controle, sugerindo uma contaminação pelo meio compartilhado (4). A contaminação de *Desulfovibrio sp.* pode se dar pelo contato com o meio ambiente e direto com outras crianças, além da



predisposição que crianças autistas possuem ao receberem relativamente mais doses de antibióticos na primeira infância para infecções de ouvido do que indivíduos sadios (17,19).

Em contrapartida houve menores níveis de *Bifidobacterium sp.*, e *Lactobacillus sp.*, nos pacientes com AR, considerados como flora benéfica (20). Também foi proposto (17) que possa haver mais de um microorganismo chave presente em pequenas quantidades e que possam não ser detectados sem o uso de um método seletivo ou um marcador especial, podendo estar presentes na mucosa, não descartando assim a influência de outros microrganismos como *Clostridium* na patologia autista (4).

***Desulfovibrio sp.*: efeitos do sulfeto de hidrogênio e ácido propiônico nos sintomas autistas**

As bactérias do gênero *Desulfovibrio sp.*, são classificadas como bactérias redutoras de sulfato (BRS) pertencentes à subdivisão das *Deltaproteobactérias*, com capacidade de redução de sulfato a sulfeto de hidrogênio (H₂S) como aceptor final de elétrons na cadeia respiratória, ou seja, são redutoras dissimilativas (21). São classificados como bacilos Gram-negativos, não formadores de esporos e possuem mecanismos de tolerância em ambiente rico em oxigênio, além de resistir a vários agentes antimicrobianos, como a Vancomicina (22).

Existem sete espécies conhecidas de *Desulfovibrio sp.*, sendo *D. desulfuricans* responsável pelos processos bio corrosivos e também já foi relatada na corrente sanguínea de uma paciente idosa que possuía colite ulcerativa e imunossupressão (21). A espécie *D. indonensis*, um isolado ambiental, possui capacidade de formação de biofilme, estrutura formada por uma matriz de exopolissacarídeos fundamental à adesão de superfície. Essa estrutura pode estar associada ao seu papel na resistência de antibióticos, favorecendo a elevada multiplicação no epitélio intestinal e ainda acarretar a produção de H₂S e desequilíbrio na resposta imune (21,23).

O H₂S produzido pela *Desulfovibrio sp.*, já foi visto como responsável pela patogênese de desordens inflamatórias crônicas no colo humano (24). Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade do H₂S de inibir seletivamente a oxidação do n-butilato pelas células da mucosa do colo, além de *in vivo* apresentar efeitos prejudiciais à mucosa agindo sobre células intestinais de camundongos. Além da toxicidade representada pelo metabólito H₂S sobre o epitélio intestinal, há também uma quantidade relevante de ácido propiônico (AP) encontrada em níveis elevados por todo o metabolismo em pacientes autistas. O



microbioma entérico e seus produtos metabólicos não são estáticos e podem ser alterados ao longo do ciclo de vida do indivíduo, principalmente nos primeiros 18 meses (25).

O AP é um ácido graxo de cadeia curta (AGCC), assim como butirato e acetato, são produtos finais da fermentação de carboidratos e alguns aminoácidos da dieta por Enterobactérias, além de uma classe importante de moléculas de sinalização (26,27). Também está presente naturalmente em gêneros alimentícios e é utilizado como conservante em alimentos processados principalmente do trigo refinado e produtos lácteos, ou é produzido pela adição de substrato de xarope de milho de alta frutose para culturas de propionibactérias que são inoculadas em alimentos (28,29). Por ser um ácido orgânico fraco miscível tanto na fase aquosa quanto na fase lipídica, o AP pode ser encontrado em formas ionizadas e não ionizadas em pH fisiológico, permitindo atravessar facilmente as barreiras intestino-sangue-cérebro, ele pode ter acesso ao SNC via absorção de receptores de monocarboxilato no lúmen intestinal, através de transporte ativo e endoprótese cerebrovascular (27,30).

Foi proposto que as toxinas produzidas pela flora anormal do intestino delgado obtêm acesso ao SNC via nervo vago, pois este inerva principalmente o intestino delgado e devido à alteração na permeabilidade da mucosa ocasionada pela perturbação nas junções GAP, que leva ao desenvolvimento de sintomas como diarreia aquosa, típica de doença do intestino delgado e relatada por crianças com AR (4).

Uma vez no SNC os AGCC são absorvidos pela microglia e em menor quantidade pelos neurônios, onde é fonte energética para o metabolismo cerebral principalmente durante o início do neurodesenvolvimento (31). Em quantidades apropriadas o AP pode ser benéfico, mas quando em excesso pode causar uma série de alterações metabólicas que levam ao desenvolvimento de mudanças comportamentais e respostas neuro inflamatórias, como demonstradas em estudo (29), apresentando comportamento reversível após a interrupção nas exposições de AP, sintomas consistentes aos apresentados no TEA (30,31). As alterações metabólicas mais citadas por estudos decorrentes do acúmulo de AP incluem distúrbios mitocondriais, acidemia propiônica, acidificação intracelular, estresse oxidativo, neuroinflamação, ativação da microglia, alteração das junções GAP, enterocolite necrosante, inflamação gengival, síndrome do intestino irritável e acne (27,29).

O AP tem afinidade para os transportadores cerebrais e maior índice de captação cerebral em comparação com outros AGCC relacionados com distúrbios do neurodesenvolvimento, na qual, a sua penetração nas células cerebrais torna-se mais fácil, explicando assim a elevação de AP nos substratos cerebrais tratados por El-Ansary, sendo



uma potente toxina mitocondrial capaz de causar neurotoxicidade. Uma vez no SNC o AP então atravessa as membranas celulares acumulando-se dentro das células induzindo acidificação intracelular. A acidificação intracelular pode alterar a liberação de neurotransmissores e em último caso a comunicação neuronal e comportamental social, produzindo sintomas semelhantes aos observados no AR (29).

A partir de repetidas infusões intraventriculares de curto tempo no SNC de camundongos, após 2 a 3 minutos observou-se comportamento repetitivo e perseverante, retropulsão e preferência por objetos, anormalidades corticais e subcorticais que sugerem convulsões, hiperatividade, deterioração do comportamento social, deficiência na aprendizagem espacial, e maior resposta a um estímulo sonoro. Tais características eram ausentes nos grupos controles, portanto os efeitos comportamentais mais similares ao TEA foram induzidos por AP e seus potenciais mecanismos são complexos e caracterizados por serem rapidamente induzidos e reversíveis, sendo mediados por AGCCs (27,32).

O acúmulo de AP nas células cerebrais induz a acidificação intracelular caracterizando uma acidemia propiônica. A diminuição do potencial hidrogeniônico (pH) na fisiologia celular pode inibir a função da carnitina, necessária para o metabolismo de AGCC, os ácidos orgânicos criam um acúmulo de acetil-coenzima A que prejudica o metabolismo mitocondrial e conseqüentemente a produção de energia (26). O ciclo do ácido tricarboxílico ou ciclo de Krebs é afetado pela alta concentração de AP que é metabolizado em propionil-CoA que inibe a porção próxima do ciclo de Krebs e estimula a porção distal, depois sendo metabolizado novamente (33).

As junções GAP (ou junções comunicantes) são um tipo de comunicação intercelular através do qual são transportados fatores fundamentais para a homeostase dos tecidos e controle da diferenciação e proliferação celular. São compostas de subunidades proteicas, as conexinas, e controladas por uma série de fatores que inclui dopamina, cálcio, citocinas e todos eles podem ser influenciados pelo AP (17,28). No SNC o acoplamento das junções gap é fundamental para a sincronização da atividade elétrica neuronal, este acoplamento é mais intenso durante o início do desenvolvimento cerebral. Os astrócitos são as células mais conectadas eletronicamente pelas junções gap. O fechamento dessas junções pode tornar os neurônios excitados devido ao aumento de potássio e glutamato extracelular, tornando-se neuroprotetoras quando ocorre a diminuição no acoplamento dessas junções e a alteração na permeabilidade intestinal ocorre aumento da densidade neuronal encontrada no TEA, demonstrando assim o desenvolvimento anormal no cérebro (17,26,27).



A comunicação intercelular está diretamente envolvida na neurotransmissão de áreas como os gânglios basais, córtex pré-frontal, núcleo de accumbens e o hipocampo, logo as infusões de AP através do espaço nas junções celulares produzem movimentos estereotipados, hiperlocomoção, respostas exageradas e comportamentos anormais observados em camundongos (26). Além dos efeitos neuronais os AGCC possuem efeitos diretos sobre a fisiologia do TGI através da alteração fenotípica das células epiteliais do cólo, reduzem a motilidade gástrica, aumentam a frequência de contrações, aumentam as contrações do músculo liso do colo e dilatam suas artérias, bem como ativam as células mastro e aumentam a liberação de serotonina a partir das células enterocromafins (27,28).

O AP também é relatado por ter capacidade de desenvolver comportamentos ansiosos perseverantes, ritualísticos e antissociais comuns em outras condições neuropsiquiátricas como ansiedade, déficit de atenção, hiperatividade, distúrbios alimentares, distúrbio de estresse pós-traumático, síndrome do intestino irritável e esquizofrenia. Importante salientar que a curta meia vida do AP e sua rápida concentração intracelular pelos transportadores de monocarboxilato, além do metabolismo através do ciclo do ácido tricarboxílico mitocondrial com a dificuldade de acesso às regiões anatômicas dificultam a medição plasmática desse e de outros AGCC, apesar de ter-se observado o aumento de AP em amostra de fezes (27).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da incidência ser variável, existe um consenso de que problemas gastrointestinais podem ser considerados comuns em pacientes com autismo, podendo agir de forma a potencializar problemas comportamentais (34).

Especificamente no AR alguns pais relatam o aparecimento de distúrbios gastrointestinais concomitantemente aos primeiros sintomas do transtorno. Concordando com estudos, acredita-se que a maioria dos fatores ambientais envolvidos no AR exerça seu efeito durante janelas críticas do neurodesenvolvimento pré e pós-natal, podendo ser isolado ou simultaneamente a outros fatores epigenéticos, essa é a hipótese de “dupla ocorrência” (35).

Existe uma relação dos sintomas do autismo com a alteração da microbiota gastrointestinal e essa hipótese é apoiada por estudos que pode conduzir a uma melhor classificação do autismo, desenvolvimento de teste diagnóstico, melhoria da terapia antimicrobiana, uso de probiótico para terapia e profilaxia, bem como confirmar o papel de antimicrobianos no autismo (22).



REFERÊNCIAS

1. Stubbe D. *Psiquiatria da Infância e Adolescência*. Porto Alegre - RS: Artmed. p. 64-86. 2008.
2. Oviedo N, Manuel-Apolinar L, de la Chesnaye E, Guerra-Araiza C. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(1):5–14.
3. Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, Torre B, Garcés F, Hernandez C, Marinez C, Marquez A, Lopez K. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con transtorno del espectro autista: estudio preliminar. *Rev. de la Sociedad venezolana de Gastroenterología*. 2015. (69) 36-44.
4. Finegold SM, Downes J, Summanen PH. Microbiology of regressive autism. *Anaerobe*. 2012;18(2):260–2.
5. Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54 (10):987–91.
6. Polanczyk GV, Lamberte Mtmr. *Psiquiatria Na Infância E Adolescência*. Barueri – Sp: Manone, 2012.
7. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen M, Bolte E, et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35(s1):S6–16.
8. Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang D-W, Adams JB. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol Heal Dis*. 2015;26(0).
9. Emam M, Mamdouh E, Abdelrahim S. "Candida albicans infecção no autismo." *Journal of American Science* 8. 2012: 739-744.
10. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. Vol. 4, *Current gastroenterology reports*. 2002. p. 251–8.
11. Atkins D, Bauman ML, Meudet AL, Buie T, Carr EG, et al. *Disfunções gastrointestinais em transtornos do espectro autista (TEA): consenso de pacientes*. 2009.
12. Madore C, Leyrolle Q, Lacabanne C, Benmamar-Badel A, Joffre C, Nadjar A, et al. Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. Vol. 2016, *Neural Plasticity*. 2016.
13. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68 (11):1095–102.
14. De Theije CGM, Wu J, Da Silva SL, Kamphuis PJ, Garssen J, Korte SM, et al. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. In: *European Journal of Pharmacology*. 2011.
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285):59–65.
16. Jia F, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, Du L. Core Symptoms of Autism Improved After Vitamin D Supplementation. *Pediatrics*. 2015; 135 (1):e196–8.
17. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*. 2000; 15 (7):429–35.
18. MacFabe DF, Rodríguez-Capote K, Hoffman JE, Franklin AE, Mohammad-Asef Y, Taylor AR, et al. A novel rodent model of autism: Intraventricular infusions of propionic acid increase



- locomotor activity and induce neuroinflammation and oxidative stress in discrete regions of adult rat brain. *Am J Biochem Biotechnol.* 2008;4 (2):146–66.
19. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2006; 27 (2 Suppl):S120–7.
20. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11.
22. Finegold SM. *Desulfovibrio sp.* species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses.* 2011; 77 (2):270–4.
23. Fite A, Macfarlane GT, Cummings JH, Hopkins MJ, Kong SC, Furrie E, et al. Identification and quantitation of mucosal and faecal *Desulfovibrio sp.s* using real time polymerase chain reaction. *Gut.* 2004; 53 (4):523–9.
24. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 2012; 5 (3):160–79.
25. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595 (2):489–503.
26. Shultz SR, MacFabe DF. Propionic Acid Animal Model of Autism. In: *Comprehensive Guide to Autism.* 2014. p. 1755–78.
27. MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Heal Dis.* 2015; 26(0).
28. MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F, et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: Possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res.* 2007;176 (1):149–69.
29. El-Ansary AK, Bacha AB, Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J Neuroinflammation.* 2012; 9.
30. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med [Internet].* 2002;347 (19):1477–82.
31. Shultz SR, MacFabe DF, Ossenkopp KP, Scratch S, Whelan J, Taylor R, et al. Intracerebroventricular injection of propionic acid, an enteric bacterial metabolic end-product, impairs social behavior in the rat: Implications for an animal model of autism. *Neuropharmacology.* 2008;54 (6):901–11.
32. Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:1–24.
33. Frye RE, Melnyk S, Macfabe DF. Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2013;3.
34. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics [Internet].* 2014; peds. 2013-3995.
35. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. Vol. 17, *Trends in Molecular Medicine.* 2011. p. 389–94.