

CONEXÃO CÉREBRO-INTESTINO-MICROBIOTA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

The Gut-Brain-Microbiota Axis in the development of Autism Spectrum Disorder

Rafael S. C. Véras¹⁹; Carlos P. Nunes²⁰.

Descritores: Transtorno do Espectro Autista, Cérebro, Microbiota.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Brain, Microbiota.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma disfunção do neurodesenvolvimento que é caracterizado por alterações na comunicação e na socialização. Ainda estão presentes alguns sintomas que variam de neurológicos a intestinais. Com a observação das manifestações gastrointestinais se iniciou um novo ramo de estudos sobre a relação entre o intestino e o cérebro.

Objetivo: Esclarecer como alterações na microbiota intestinal pode levar a manifestações do transtorno do espectro autista. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos de bases de dados bibliográficos como PubMed e EBSCOHost, utilizando os descritores *Autism Spectrum Disorder, Brain and Microbiota*. **Discussão:** Atualmente há crescente número de diagnósticos do TEA e com isso houve grande interesse em identificar as origens do distúrbio e o motivo desse aumento. Muitos pacientes apresentaram em conjunto com o transtorno, sintomas gastrointestinais. Com isso, houve relação direta de agressão por fatores ambientais a microbiota intestinal, gerando um desequilíbrio e conseqüentemente alterando o eixo cérebro-intestino-microbiota e assim desenvolvendo a sintomatologia do TEA. Grandes avanços terapêuticos em sendo apontados graças a essa relação e é estudado se a alteração do estilo de vida, diminuído as agressões pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes. **Considerações Finais:** Com o grande aumento do acometimento do transtorno atualmente, é possível concluir que com a tentativa de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos que estão inseridos no TEA, há grande motivação de estudos e avanços terapêuticos, sendo necessário mais conhecimento para poder oferecer uma terapêutica adequada e não gerar falsas esperanças.

ABSTRACT

¹⁹ Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. rafaelseveras@gmail.com

²⁰ Professor do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. cadmed@unifeso.edu.br

Background: Autistic Spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental dysfunction that is characterized by alterations in communication and socialization. Some symptoms that vary from neurological to intestinal are still present. With the observation of gastrointestinal manifestations, a new branch of studies was initiated on the relationship between the intestine and the brain.

Aims: Clarifying how alterations in the intestinal microbiota can lead to manifestations of autistic spectrum disorder. **Methods:** Bibliographical review based on scientific articles from bibliographic databases such as PubMed and EBSCOhost, using the descriptors autism Spectrum Disorder, Brain and microbiota. **Discussion:** Currently there is a growing number of diagnoses of ASD and with this there was great interest in identifying the origins of the disorder and the reason for this increase. Many patients presented in conjunction with the disorder, gastrointestinal symptoms. With this, there was a direct relationship of aggression by environmental factors to intestinal microbiota, generating an imbalance and consequently altering the brain-intestine-microbiota axis and thus developing the symptomatology of ASD. Great therapeutic advances in being pointed out thanks to this relationship and is studied if the alteration of lifestyle, diminished aggressions can improve the quality of life of these patients. **Conclusions:** With the great increase in the involvement of the disorder nowadays, it is possible to conclude that with the attempt to improve the quality of life of the individuals who are inserted in the ASD, there is a great motivation for studies and therapeutic advances, requiring more knowledge to be able to offer adequate therapy and not generate false hopes.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma disfunção do neurodesenvolvimento que pode variar entre leve e severo de acordo com o comprometimento do paciente. O TEA é caracterizado por alterações de comunicação, cognição e relacionamento social. Além disso, os pacientes apresentam alguns padrões como comportamentos repetitivos padronizados, as estereotípias, e alterações do processo sensorial que podem cursar com hipo ou hipersensibilidade. Outros sintomas observados são alterações do aparelho gastrointestinal, possíveis crises convulsivas e autoagressão.¹

É notável que a prevalência do TEA vem apresentando aumento nos últimos anos. No período entre 2000 e 2010 foi identificado que o número de diagnósticos dobrou, aumentando de 6,7 para 14,7 para cada 1000 crianças abaixo dos oito anos de idade. Esse aumento aponta um grande alarme para que seja possível identificar as possíveis etiologias e assim diminuir o número crescente de diagnósticos.²

Os sintomas do aparelho gastrointestinal ocorrem em cerca de 40-60% dos pacientes com TEA e são caracterizados por dor abdominal de forma frequente, diarreia e constipação, sendo esses dois últimos muito flutuantes em curto espaço de tempo. Outro dado importante, foi que pacientes com TEA apresentam esses sintomas de forma mais significativa do que indivíduos que não estão no TEA. Com isso, foram elaboradas hipóteses de que o TEA pode estar diretamente relacionado com alterações com o aparelho digestivo, mais especificadamente na sua microbiota.³

Durante os primeiros dias de vida de um recém-nascido é o trato intestinal que regula o sistema imune, e qualquer alteração desse trato, seja por uma inflamação ou agressão imunológica, pode estar relacionada com alterações cerebrais, e nesse caso está o TEA. Entre essas alterações intestinais podem ser incluídas, deficiências imunológicas inatas e principalmente alergias alimentares, que são atualmente o objeto de estudo para os avanços terapêuticos para o TEA.⁴

A relação entre intestino e cérebro é cientificamente descrita como o eixo cérebro-intestino. Alterações que ocorrem de forma bidirecional podem levar a patologias já conhecidas, como a síndrome do intestino irritável e ainda são fatores que desencadeiam e geram hipóteses sobre outras, como o próprio TEA, além de transtornos do humor e do afeto, doença de Parkinson, depressão, esquizofrenia e dor crônica. As patologias ocorrem devido aos metabolitos que a microbiota intestinal libera e que agem afetando a permeabilidade intestinal, a função imune e sensibilidade da mucosa, a liberação de hormônios e neurotransmissores gastrointestinais.⁵

A relação entre o TEA e o eixo cérebro-intestino, começou quando surgiram hipóteses de que em algumas patologias era possível diminuir os sintomas cognitivos e comportamentais apenas restringindo a oferta de certo tipo de alimento, no caso temos como exemplo a fenilcetonúria. Como foi visto que grande parte dos pacientes no TEA possuíam repercussões intestinais foram realizados testes no qual principalmente o glúten e a caseína foram retirados, e com isso, se obteve certo grau de melhora nos aspectos acometidos pelo transtorno.⁶ A partir desses achados, iniciaram avanços para estudos mais aprofundados, visando entender e identificar a etiologia e fisiopatologia desse transtorno. Com isso há a necessidade de entender como de fato a microbiota pode interferir no quadro presente no TEA.

OBJETIVOS

Primário: Esclarecer como alterações na microbiota intestinal pode levar a manifestações do transtorno do espectro autista.

Secundário: Relacionar a mudança de hábitos alimentares como tratamento do transtorno do espectro autista.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com busca ativa em bibliotecas virtuais internacionais. A elaboração deste trabalho foi baseada em artigos científicos em bases de dados bibliográficos como PubMed, e EBSCOHost, com o objetivo de abranger a pesquisa, obtendo a maior quantidade de artigos relevantes para entender a relação autismo e microbiota intestinal.

Os descritores utilizados para realização da busca foram: Transtorno do Espectro Autista, Cérebro e Microbiota. Suas correspondentes em inglês são: *Autism Spectrum Disorder, Brain and Microbiota*. Com o início do levantamento bibliográfico, foram contabilizados 96 artigos em todas as bibliotecas. Após esse resultado foram filtrados apenas revisões e revisões sistemáticas desse montante e colocado um limite de tempo para os últimos 5 anos, sendo encontrados com isso 22, nos quais foram analisados pela leitura dos títulos e resumos, e selecionados aqueles que corroborassem com o objetivo deste trabalho. Assim sendo, 15 artigos foram definidos como de acordo com a temática proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma disfunção do neurodesenvolvimento que apresenta níveis de comprometimento em cada paciente, podendo variar entre leve ou grave, que em classificações passadas eram apresentadas como síndromes, como a Síndrome de Asperger e a Síndrome de Rett, por exemplo. O TEA é caracterizado por alterações de comunicação verbal e não-verbal, como acometimentos na habilidade motora da fala e incapacidade de apresentar gestos comunicativos com terceiros, cognição e relacionamento social. Além disso, os pacientes apresentam alguns padrões, como comportamentos repetitivos padronizados, as estereotípias, e alterações do processo sensorial que podem cursar com hipo ou hipersensibilidade. Outros sintomas observados são, alterações do aparelho gastrointestinal, possíveis crises convulsivas, autoagressão e alterações do sono, como dificuldade para iniciar o sono, sonambulismo e pesadelos frequentes.^{1,3}

Há um aumento da prevalência do TEA nos últimos anos e isso é perceptível tanto na rotina diária como em estudos epidemiológicos. No período entre 2000 e 2010 foi identificado que o número de diagnósticos dobrou, aumentando de 6,7 para 14,7 para cada 1000 crianças abaixo dos oito anos de idade.² Alguns estudos apontam que recentemente 1 em cada 68 crianças

apresentam o TEA.³ Estudos apontam que há uma prevalência aumentada pelo sexo masculino no TEA. De forma geral no transtorno, é possível identificar uma razão masculino/feminino de 9/1, essa diferença pode ter relação direta com a biossíntese da carnitina.⁷

Ainda não é possível apontar a causa exata do TEA, porém há a afirmação que a combinação entre fatores genéticos, neurológicos e ambientais influenciam o desenvolvimento desse transtorno. As alterações genéticas durante muito tempo foram a principal hipótese para a etiologia do TEA, incluído nesses casos diferenças de idade dos pais, entretanto, apenas 10 a 20% dos casos observados realmente apontaram essas alterações como etiologia base do transtorno.² A teoria que afirma que o TEA se origina por uma mutação única, que ocorre através do desenvolvimento da célula germinativa, é a cada dia mais refutada, uma vez que esse fato ocorre em uma pequena minoria e o desenvolvimento do transtorno está ligada ao grau de fatores de risco dos pais, ou seja, quanto mais fatores de riscos apresentados, mais a chance do desenvolvimento do TEA.⁸ As alterações neurológicas são encontradas em poucos pacientes, sendo nesses casos observados 67% mais neurônios no córtex pré-frontal, um aumento de mais de 17% no peso cerebral, padrões corticais anormais e alterações em conexões de centros motores e da fala. Em análises de autopsias neurológicas em paciente no TEA, foi observado alterações em expressões proteicas que são de relevante importância para a adequada função do córtex pré-frontal e cerebelar, além de apontar que houve um aumento da ativação da micróglia e nos astrócitos no cerebelo e no córtex cerebral e das citocinas pró inflamatórias no liquor e nas regiões corticais do encéfalo.⁴ As citocinas pró inflamatórias mais prevalentes correlacionadas com o TEA observadas no liquor desses pacientes foram: Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Proteína de Quimioatração de Monócitos, além disso é comprovado que pacientes no transtorno apresentam altos níveis de lipopolissacarídeos, que são responsáveis pela desregulação imune e inflamatória, além da etiopatologia da resistência à insulina.⁹

Os fatores ambientais relacionados com o TEA, estão ligados tanto ao pré-natal, como ao puerpério. Estresse materno, dieta, medicamentos diabetes materno e doenças, estão entre os fatores de risco para o TEA. No aspecto dietético, foi demonstrado que os fatores de risco se aplicaram ao uso ou ingesta de ácido fólico, ferro e ácidos graxos poli-insaturados.² Durante todo o neurodesenvolvimento, os fatores ambientais podem influenciar para o surgimento de distúrbios neurológicos. Esses fatores incluem: Dieta pobre em nutrientes ou com alto grau de alimentos neurotóxicos, infecções maternas ou infantil, que podem levar a disbiose, uso de paracetamol, uso de antibióticos, que alteram o desenvolvimento da microbiota intestinal, poluição, estresse

materno, idade gestacional, apontando que quanto mais prematuro, menor a maturação do eixo cérebro-intestino, via do parto, sendo o parto vaginal responsável por parte da formação da microbiota do recém-nascido pelo contato direto com a microbiota materna vaginal e intestinal e pelo tipo de alimentação pós-natal, sendo o aleitamento materno o mais vantajoso para a formação da microbiota intestinal da criança.¹⁰

Foi observado que 40 a 60% das crianças no TEA, apresentavam de forma frequente manifestações gastrointestinais que cursam com diarreia, constipação, dor e distensão abdominal. Quando comparados, os pacientes do transtorno apresentam de forma bastante acentuada os sintomas do que outros indivíduos.³ Em estudos com camundongos, foi realizado um modelo de ativação imunológica materna, para mimetizar um quadro febril de uma gestante humana, uma vez que foi visto que houve relação desses fatores. Os camundongos que foram classificados como no TEA, apresentaram um percentual de 40 a 90% de sintomas gastrointestinais. Essa observação, iniciou as pesquisas para a relação dos sintomas do aparelho digestivo, com o TEA em humanos.¹¹ No início da vida de um recém-nascido é o trato intestinal que regula o sistema imune e qualquer alteração, ocorrendo através de inflamação ou agressão imunológica, pode estar relacionada com manifestações neurológicas, incluindo juntamente com outros distúrbios, o TEA. Entre essas alterações intestinais podem ser incluídas, deficiências imunológicas inatas e principalmente alergias alimentares, que são atualmente o objeto de estudo para os avanços terapêuticos para o TEA.⁴

O conjunto de microrganismos e seus materiais genéticos, são denominados microbiota. Muitos mamíferos vivem em simbiose com microrganismos por todo o seu corpo. O trato gastrointestinal humano possui cerca de 10^{14} células e 100 vezes mais genes que o genoma humano, sendo sua maior população no intestino delgado.¹⁰ As bactérias mais prevalentes são, respectivamente, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Essa população é responsável por diversos benefícios para o hospedeiro como, a metabolização de partículas alimentares não digeríveis, proteção de colonização intestinal por patógenos oportunistas e contribuição da formação da barreira epitelial intestinal.¹ É um fato que a ação da microbiota intestinal não age somente localmente e exerce uma importante função na comunicação bidirecional com o sistema nervoso central, através do Eixo Cérebro-Intestino.¹⁰

A relação entre intestino e cérebro é cientificamente descrita como o eixo cérebro-intestino e de forma mais profunda e completa é denominado eixo cérebro-intestino-microbiota. As alterações do eixo, podem ocorrer de forma bidirecional, ou seja, tanto originadas no cérebro, afetando o intestino ou de forma contrária, podendo levar a patologias já conhecidas, como por

exemplo, a síndrome do intestino irritável. Pode ainda apresentar fatores que desencadeiam e geram hipóteses sobre outras patologias ou transtornos, como o próprio TEA, transtornos do humor e do afeto, doença de Parkinson, depressão, esquizofrenia e dor crônica.² As alterações da regulação e comunicação do eixo ocorrem através do nervo vago, metabólitos da microbiota (Ácidos graxos de cadeia curta), citocinas pró-inflamatórias e neurotransmissores, em particular a serotonina.¹²

A presença de ácidos graxos de cadeia curta no intestino se dá pela fermentação da microbiota, e são muito benéficos ao hospedeiro. Entretanto, o excesso de alguns desses ácidos graxos, como o propionato, pode afetar a fisiologia do sistema nervoso central, levando à sintomas neurológicos. Essa ação ocorre como um modulador de epigenética através das histonas desacetilases.¹² Em laboratório, foi visto que a administração de propionato em excesso levou ao aparecimento de comportamentos do TEA, e foi logo em seguida confirmado com a observação de altas concentrações desse ácido graxo no sangue de crianças afetadas. Nos pacientes com TEA, foi identificado que a grande produção de ácidos graxos de cadeia curta ocorreu principalmente pelas bactérias *Clostridia*, *Desulfivibrio* e *Bacterioides*.²

A rota principal do eixo ocorre através do nervo vago, apontando grande relação entre a comunicação entre a microbiota e os efeitos comportamentais centrais. Tal relação foi demonstrada quando houve a eliminação de efeitos centrais de *Lactobacillus rhamnosus* após a realização de vagotomia. Essa relação também estava presente em ínvidos que sofreram vagotomia no início da vida e que pouco manifestaram alterações neurológicas.¹³ Dentre os neurotransmissores envolvidos no eixo cérebro-intestino, a serotonina possui um destaque importante, visto que é a responsável pela modulação do neurodesenvolvimento e age de forma significativa nas funções sociais e nos comportamentos repetitivos. No TEA há o aumento de algumas bactérias (Ex.: *Clostridium* e *Lactobacillus*) intestinais que influenciam o metabolismo da serotonina e de outros neurotransmissores. A disfunção da serotonina nesses casos contribui para o desenvolvimento dos sintomas e sua presença é confirmada em exames de sangue em até 30% das crianças no transtorno, aproximadamente.² Entretanto ação da serotonina nesses casos não ocorre de forma direta, uma vez que não há a capacidade em cruzar a barreira hematoencefálica. A ação cerebral ocorre de forma indireta, agindo sobre o sistema nervoso entérico que através do eixo cérebro-intestino-microbiota irá alterar a fisiologia nervosa.¹²

Citocinas pró-inflamatórias produzidas pela microbiota são capazes de atingir o cérebro pela via sanguínea. Em condições fisiológicas, não é possível que essas citocinas atravessem a barreira hematoencefálica, porém em certas condições há a capacidade de sinalizar através da

barreira e assim influenciar áreas cerebrais que apresentem deficiência nessa barreira, gerando estímulos ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, realizando a liberação de cortisol e consequentemente ativação do estresse.¹²

A relação entre o TEA e o eixo cérebro-intestino-microbiota, teve início quando surgiram hipóteses de que em algumas patologias, a diminuição das manifestações poderia ocorrer com a restrição alimentar de alguns elementos específicos, como no caso da fenilcetonúria. Devido a isso, foi visto que grande parte dos pacientes no TEA possuíam repercussões intestinais, e foram realizados testes nos quais principalmente o glúten e a caseína foram retirados, e com isso, se obteve certo grau de melhora nos aspectos acometidos pelo transtorno. Foi possível assim, relacionar alergias alimentares ao desenvolvimento dos sintomas gastrointestinais com o TEA, pela alteração da funcionalidade do eixo cérebro-intestino-microbiota.⁶

Identificando todas essas possíveis causas e interações do TEA com o intestino, alguns estudos começaram a apontar algumas soluções terapêuticas. Muitos pacientes apresentaram benefícios nas manifestações do transtorno quando foram submetidos a dietas restritiva de certos alimentos alergênicos. Ainda não existem estudos realmente efetivos sobre dietas sem glúten ou caseína, porém a restrição de alimentos com esses componentes, apontou efeitos benéficos na modulação comportamental cerebral.¹⁴ Outro ponto muito importante no avanço sobre um futuro tratamento do TEA seria a administração de probiótico. Em estudo clínico randomizado, foi ofertado a um grupo de crianças no TEA, um probiótico de *Lactobacillus rhamnosis* e após 6 meses foi demonstrado que houve a prevenção do desenvolvimento dos sintomas do transtorno.³

O transplante de microbiota fecal é um tratamento que consiste na administração de nova microbiota a um intestino doente, visando uma nova colonização. Em alguns estudos com camundongos, foi demonstrado que o transplante de microbiota fecal levou a alterações comportamentais em camundongos que não possuíam microbiota intestinal ou que apresentavam comportamentos atípicos. Com isso, foi sugerido esse tratamento para o TEA, sendo possível assim, renovar a microbiota intestinal desregulada e causadora dos sintomas.¹⁵ Em estudos recentes com crianças autistas, foi realizado em um grupo de 7-17 anos de idade a administração de vancomicina para alcançar a depleção dos microrganismos nativos e logo em seguida foi realizada o transplante de microbiota fecal de doadores saudáveis, modelos realizados de forma semelhante com os camundongos. Alguns relatos de caso já apontam para a conquista de efeitos benéficos pelo método.³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o estudo realizado, foi percebido que atualmente há um aumento importante na prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e com isso surge grande preocupação e interesse em compreender as corretas etiologias possíveis e formas de tratamento. Durante muito tempo, o TEA foi considerado como um distúrbio exclusivamente neurológico. Com os avanços científicos foi possível apontar fatores ambientais, que influenciaram a fase perinatal, como sendo os principais contribuintes para o início do distúrbio comportamental. O estilo de vida atual pode levar a essas agressões que refletem diretamente em todo o organismo das crianças no TEA, sendo o trato gastrointestinal o grande acometido.

Foi observado que a relação intestino-cérebro possui papel vital para o desenvolvimento adequado de qualquer indivíduo e os fatores agressores agem diretamente nessa relação, ocasionando diversas comorbidades. A cada dia está mais claro que há a necessidade de uma atenção maior para as substâncias e os estímulos que estamos expostos, uma vez que agem por diversas vias no eixo. A compreensão do eixo cérebro-intestino-microbiota já faz refletir alguns pontos para o tratamento do TEA, porém mais estudos clínicos devem ser realizados para estabelecer maior segurança em protocolos terapêuticos e minimizar falsas esperanças em caso de baixa eficácia.

Contudo, fica claro que o interesse em melhorar a qualidade de vida social e global dos indivíduos no TEA, gerou uma quebra de paradigma em relação a etiologias que eram solidamente estabelecidas. Assim, deve-se continuar a busca por melhores evidências e estabelecer de fato uma diretriz que aponte de forma clara o que gera inicialmente o TEA, e como será possível agir terapêuticamente de forma eficaz, possibilitando uma vida independente e sem transtornos.

REFERÊNCIAS

1. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sciences*. Fevereiro de 2018;194:111–9.
2. Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nutrition Reviews*. Dezembro de 2016;74(12):723–36.
3. Kraneveld AD, Szklany K, de Theije CGM, Garssen J. Gut-to-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 22 de novembro de 2018]. p. 263–87. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007477421630143X>
4. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*. Março de 2017;81(5):411–23.

5. Martin CR, Mayer EA. Gut-Brain Axis and Behavior. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA, organizadores. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series [Internet]. S. Karger AG; 2017 [citado 22 de novembro de 2018]. p. 45–53. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/461732>
6. Whiteley P. Food and the gut: relevance to some of the autisms. *Proceedings of the Nutrition Society*. novembro de 2017;76(04):478–83.
7. Beaudet AL. Brain carnitine deficiency causes nonsyndromic autism with an extreme male bias: A hypothesis. *BioEssays*. Agosto de 2017;39(8):1700012.
8. Rinaldi A. Piecing together a different picture: A host of new studies on autism have begun decoding the longstanding puzzle of its causes. *EMBO reports*. Dezembro de 2016;17(12):1690–5.
9. Grochowska M, Wojnar M, Radkowski M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. *Acta Neurobiol Exp*. 2018;13.
10. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*. Setembro de 2014;20(9):509–18.
11. Schmidt C. Mental Health: Thinking from the gut. *Nature*. 26 de Fevereiro de 2015;518(7540):S12–5.
12. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. março de 2017;46(1):77–89.
13. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*. Fevereiro de 2017;20(2):145–55.
14. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms?: Prospects & Overviews. *BioEssays*. Outubro de 2014;36(10):933–9.
15. Reardon S. Gut–brain link grabs neuroscientists. *Nature*. 12 de Novembro de 2014;515(7526):175–7.