



Abordagem geral do Transtorno do Espectro Autista

General Approach to Autism Spectrum Disorder

Enfoque general del trastorno del espectro autista

Laura Araújo Ribeiro¹, Beatriz Pires Cardoso¹, Laís Molina de Medeiros Oliveira¹, Ana Luiza Oliveira da Silva Fontes¹, Nicolas Souza do Nascimento¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do Transtorno do Espectro Autista (TEA). **Revisão Bibliográfica:** O TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento comum, altamente hereditário e heterogêneo que tem características cognitivas subjacentes e geralmente co-ocorre com outras condições. Sua prevalência é crescente a nível mundial afetando 1 em 54 crianças com uma proporção de homens para mulheres de 4 para 1. Crianças com autismo apresentam hiperatividade, agressividade, inquietação, ansiedade e distúrbios do sono. Esse comportamento favorece a exclusão social e limita as habilidades da criança, causando sofrimento. Ademais, há a ocorrência de sintomas gastrointestinais. **Considerações finais:** O TEA consiste em um transtorno do neurodesenvolvimento cuja característica são déficits na comunicação e na interação social. Seu diagnóstico é clínico baseado nos sintomas apresentados pela criança, sendo feito até os 3 anos de idade. O tratamento é feito de maneira multiprofissional com intervenções dietéticas que incluem dieta sem glúten e sem caseína e dieta cetogênica; farmacológicas principalmente com antipsicóticos que visam tratar a sintomatologia, mas não atuam na doença em si; e as terapias de educação e serviços comportamentais.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Transtornos do neurodesenvolvimento, Psiquiatria.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Autism Spectrum Disorder (ASD). **Bibliographic Review:** ASD is a common, highly heritable, and heterogeneous neurodevelopmental disorder that has underlying cognitive features and often co-occurs with other conditions. Its prevalence is increasing worldwide, affecting 1 in 54 children with a male to female ratio of 4 to 1. Children with autism show hyperactivity, aggression, restlessness, anxiety and sleep disorders. This behavior favors social exclusion and limits the child's abilities, causing suffering. In addition, there is the occurrence of gastrointestinal symptoms. Final considerations: ASD is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in communication and social interaction. Its diagnosis is clinical based on the symptoms presented by the child, being made up to 3 years of age. The treatment is carried out in a multidisciplinary way with dietary interventions that include a gluten-free and casein-free diet and a ketogenic diet; pharmacological, mainly with antipsychotics that aim to treat the symptoms, but do not act on the disease itself; and education therapies and behavioral services.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Neurodevelopmental disorders, Psychiatry.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Trastorno del Espectro Autista (TEA). **Revisión bibliográfica:** El TEA es un trastorno del neurodesarrollo común, altamente hereditario y heterogéneo que tiene características cognitivas subyacentes y, a menudo, coexiste con otras afecciones. Su prevalencia está aumentando en todo el mundo, afectando a 1 de cada 54 niños con una proporción de hombre a mujer de 4 a 1. Los niños con autismo muestran hiperactividad, agresividad, inquietud, ansiedad y trastornos del sueño. Este comportamiento favorece la exclusión social y limita las capacidades del niño, provocando sufrimiento. Además, existe la aparición de síntomas gastrointestinales. **Consideraciones finales:** El TEA es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por déficits en la comunicación y la interacción social. Su diagnóstico es clínico en base a los síntomas que presenta el niño, realizándose hasta los 3 años de edad. El tratamiento se realiza de forma multidisciplinar con intervenciones dietéticas que incluyen dieta sin gluten y sin caseína y dieta cetogénica; farmacológicos, principalmente con antipsicóticos que tienen como objetivo tratar los síntomas, pero no actúan sobre la enfermedad en sí; y terapias educativas y servicios conductuales.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista, Trastornos del Neurodesarrollo, Psiquiatría.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação social e na interação social, em múltiplos contextos, associados à presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (ZEIDAN J, et al., 2022; JUNIOR EADS, et al., 2022).

Os Centros Americanos de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estimam que cerca de 1 em 54 crianças foi identificada com TEA (ou 18,5 por 1.000 crianças de 8 anos), com uma proporção de homens para mulheres de 4 para 1. Os primeiros sintomas do autismo aparecem na primeira infância e persistem até a idade adulta, muitas vezes tendo um impacto negativo na vida cotidiana. Um diagnóstico de autismo pode ser feito aos 18-24 meses de idade; é por volta dessa idade que os sintomas característicos podem ser distinguidos do desenvolvimento típico e de outros atrasos ou outras condições de desenvolvimento (LORD C, et al., 2020; ZEIDAN J, et al., 2022; GZIELO K e NIKIFORUK A, 2021; CROALL ID, et al., 2021).

A incidência de TEA aumentou drasticamente nos últimos anos, com uma prevalência estimada de 1% a 2%, de acordo com vários estudos realizados na Ásia, Europa e América do Norte. Foi relatado que as proporções de gênero têm uma prevalência maior em homens do que em mulheres, variando de 2:1 a 5:1. O aumento dramático do TEA reduz a produtividade dos pais e aumenta o fardo financeiro das famílias, com os gastos centrais vinculados à educação especial (ALHARTHI A, et al., 2022; LIU J, et al., 2022).

Vários fatores, incluindo ambientais, biológicos e genéticos, desempenham um papel na patogênese do TEA. Aproximadamente 15-20% dos casos de TEA foram associados a mutações genéticas. O retardo mental X frágil 1 (FMR1) é a mutação genética mais comum identificada em indivíduos autistas. Outras mutações de um único gene que demonstraram estar associadas ao TEA incluem esclerose tuberosa, neurofibromatose, síndrome de Angelman e síndrome de Rett. Disfunção imune e inflamação do sistema entérico e neurológico, bem como exposição fetal a drogas antiepilépticas, contribuem para a patogênese do autismo (BABAYEVA M, et al., 2022; REAL-LÓPEZ M, et al., 2021).

Crianças com autismo comumente apresentam comorbidades como hiperatividade, autoagressão, agressividade, inquietação, ansiedade e distúrbios do sono. Esse tipo de comportamento favorece a exclusão social e limita as habilidades da criança, causando mais sofrimento aos cuidadores. Ademais, frequentemente há a ocorrência de sintomas gastrointestinais que interferem ainda mais na qualidade de vida desses pacientes (JUNIOR EADS, et al., 2022; ALHARTHI A, et al., 2022).

Em decorrência de suas comorbidades e seu impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, torna-se essencial o conhecimento acerca do TEA a fim de propiciar aos pacientes adequado diagnóstico de

maneira precoce, além de tratamento multidisciplinar efetivo. O objetivo do estudo foi analisar as características do Transtorno do Espectro Autista.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição, epidemiologia e fatores de risco

O autismo é reconhecido como Transtorno do Espectro Autista, que é classificado como um transtorno do desenvolvimento conforme definido no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5) pela Associação Psiquiátrica Americana e a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10) da Organização Mundial da Saúde. O autismo é caracterizado por prejuízo significativo na comunicação social e comportamentos ou interesses repetitivos e/ou restritivos atípicos, com início no período inicial do desenvolvimento, antes dos 3 anos de idade (GENOVESE A e BUTLER MG, 2020).

O TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento comum, altamente hereditário e heterogêneo que tem características cognitivas subjacentes e geralmente co-ocorre com outras condições (LORD C, et al., 2020). A prevalência do TEA tem aumentado constantemente nos últimos anos, o que pode ser devido, em certa medida, à maior conscientização da doença por parte dos profissionais de saúde e educação, ao aumento da disponibilidade de diagnósticos e às mudanças nos critérios diagnósticos. No entanto, a interação recentemente identificada entre alguns fatores ambientais e TEA também nos ajuda a entender esse aumento na prevalência. O TEA ocorre em todos os grupos raciais, étnicos e socioeconômicos, embora crianças brancas sejam mais propensas a serem diagnosticadas com TEA do que negras ou hispânicas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em nível mundial, estima-se que 1 em cada 160 crianças apresenta TEA, representando um grave problema de saúde pública. Também foi observado que os homens são até 4 vezes mais propensos do que as mulheres a serem diagnosticados com TEA (IGLESIAS-VÁZQUEZ L, et al., 2020; BABAYEVA M, et al., 2022).

Vários estudos descobriram que 60 a 65% da ocorrência de autismo pode ser explicada por fatores de risco ambientais pré-natais, natais e pós-natais. Os fatores de risco pré-natal envolvem infecção materna, saúde física materna, estado de saúde da gestante, deficiência de folato e ferro e uso de drogas na gravidez. Os fatores de risco natal incluem complicações fetais, complicações do cordão umbilical, hipóxia (falta de oxigênio), cesariana, apresentação anormal do feto e idade gestacional anormal (prematureo ou pós-termo). Os fatores de risco pós-natal incluem amamentação, contaminação do ar, ingestão de antibióticos e fatores nutricionais (ALHARTHI A, et al., 2022).

Fatores de risco ambientais podem influenciar diretamente as atividades neuronais do cérebro em crescimento do feto. Esses fatores de risco ambientais são amplamente encontrados para moldar a microbiota intestinal. Portanto, a falta de uma causa precisa para o desenvolvimento do transtorno do autismo levou os cientistas a investigar outros possíveis gatilhos, como a microbiota intestinal. Pacientes com TEA frequentemente apresentam desequilíbrios microbianos de vários tipos, principalmente uma diminuição da proporção dos filos *Bacteroidetes/Firmicutes*, que pode ser o resultado de uma diminuição na abundância relativa de *Bacteroidetes* (ALHARTHI A, et al., 2022; GENOVESE A e BUTLER MG, 2020).

Manifestações clínicas e diagnóstico

O Transtorno do Espectro do Autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado principalmente por déficits na comunicação social e padrões de comportamento restritos/repetitivos. Além dos principais sintomas do TEA, essa população heterogênea apresenta uma ampla gama de habilidades. Embora muitos indivíduos no espectro do autismo demonstrem funcionamento intelectual médio a acima da média, aproximadamente 30% também atendem aos critérios de deficiência intelectual (DI) (BRACONNIER ML e SIPER PM, 2021; CROALL ID, et al., 2021). Crianças com TEA têm dificuldades em responder a estímulos sociais, compartilhar suas brincadeiras com colegas e cuidadores, desenvolver e manter relacionamentos, bem como compreender a linguagem corporal, gestos e expressões faciais de outras pessoas. Em termos de prejuízos afetivo-comportamentais, as crianças demonstram comportamentos repetitivos e estereotipados, como sacudir os dedos e agitar as mãos, interesses

altamente circunscritos e restritos, insistem na mesmice em relação às rotinas/horários diários, demonstram extrema angústia para pequenas mudanças nas rotinas diárias e dificuldades com transições entre atividades. Além disso, as crianças também podem apresentar sintomas sensoriais, incluindo hipo e hipersensibilidade a estímulos sensoriais e respostas incomuns a estímulos sensoriais em vários domínios, incluindo os sentidos auditivo, tátil-proprioceptivo, vestibular, olfativo e visual (AMONKAR N, et al., 2021; BOUGEARD C, et al., 2021).

As crianças também podem demonstrar comportamentos perturbadores, como agressão, acessos de raiva, desafio e comportamentos autolesivos, bem como níveis aumentados de afeto negativo. Além disso, as crianças com TEA também demonstram dificuldades cognitivas, como déficits de atenção, tomada de decisão prejudicada e funcionamento executivo prejudicado (ou seja, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, autocontrole, generatividade e planejamento). Portadores de TEA também apresentam escolhas alimentares restritas e rígidas. Para crianças pré-escolares com autismo, atrasos de linguagem, problemas motores, epilepsia, dificuldades com sono e alimentação e altos níveis de atividade são mais comumente observados (AMONKAR N, et al., 2021; LORD C, et al., 2020).

Cerca de 60 a 70% das crianças e 69 a 79% dos adultos com TEA atendem aos critérios para pelo menos uma condição psiquiátrica comórbida. Uma revisão recente demonstrou que a prevalência de pelo menos um transtorno psiquiátrico comórbido em 54,8% e até 94%, sendo o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), convulsões, transtorno desafiador opositivo (TDO), ansiedade, transtornos depressivos e distúrbios do sono as comorbidades mais frequentes. O TDAH é a comorbidade mais comum em pessoas com TEA e afeta consideravelmente os resultados em crianças com TEA que têm inteligência média ou deficiência intelectual (BRACONNIER ML e SIPER PM, 2021; CROALL ID, et al., 2021; BOUGEARD C, et al., 2021; POPOW C, et al., 2021).

As pessoas com TEA tendem a sofrer de comorbidades, como deficiência intelectual, problemas gastrointestinais (GI) e distúrbios alimentares e do sono. Em relação aos problemas gastrointestinais (ou seja, constipação, dor abdominal, diarreia, gases e vômitos), a prevalência destes varia de 9% a 90% em pessoas com TEA, o que é uma taxa muito maior do que em indivíduos neurotípicos. Os pacientes com sintomas do trato GI têm uma qualidade de vida inferior em comparação com aqueles. Estes sintomas podem causar dor e angústia e indivíduos que têm pouca ou nenhuma habilidade de comunicação e podem não ser capazes de dizer a seus cuidadores que estão com dor. A dor abdominal também pode atuar como um gatilho para um comportamento desafiador. Comportamentos desafiadores são mais frequentes em crianças com TEA, que também apresentam dor abdominal, diarreia e constipação. Além disso, indivíduos com TEA com sintomas gastrointestinais podem ser mais irritáveis, retraídos ou hiperativos em comparação com aqueles sem. Alguns estudos observaram mesmo uma associação entre os sintomas gastrointestinais e a gravidade das manifestações clínicas do TEA, o que significa que a sintomatologia autista seria mais frequente e grave em crianças com problemas gastrointestinais comórbidos do que naquelas sem (IGLESIAS-VÁZQUEZ L, et al., 2020; LEADER G, et al., 2022).

A maioria dos indivíduos com autismo não viverá de forma independente ou se tornará empregável; a maioria dos indivíduos necessitará de suporte primário vitalício. As famílias enfrentam desafios contínuos que podem afetar a qualidade de vida, incluindo fatores relacionados à saúde, barreiras financeiras, número de filhos e estresse dos pais (MA L, et al., 2022).

O diagnóstico de autismo é feito com base na apresentação comportamental. A complexidade da apresentação que resulta de um amplo espectro de funcionamento e apresentações comportamentais e emocionais variadas pode tornar o processo de avaliação neuropsicológica para indivíduos com TEA desafiador e às vezes negligenciado. Clinicamente, muitas avaliações focadas no TEA incluem medidas como o Autism Diagnostic Observation Schedule, 2ª Edição (ADOS-2) e o Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), juntamente com uma medida de coeficiente intelectual (QI) e comportamento adaptativo como um protocolo de avaliação padrão (BRACONNIER ML e SIPER PM, 2021; LORD C, et al., 2020). A Academia Americana de Pediatria recomenda a triagem de todos os bebês e crianças pequenas para

identificar sinais precoces de autismo aos 18 meses e novamente aos 24 meses de idade (GENOVESE A e BUTLER MG, 2020).

Tratamento

É um trabalho desafiador e caro cuidar de crianças com TEA, com um custo vitalício estimado por criança afetada de US\$ 2,4 milhões nos EUA. Assim, a crescente incidência de pessoas classificadas no TEA traz um grande desafio para as famílias, escolas, sistemas médicos e sociedade. Para lidar com o TEA, é necessário alcançar resultados positivos por meio de terapias multidisciplinares, biomédicas e comportamentais. O sucesso terapêutico dependerá do nível de comprometimento, do suporte intrafamiliar e de relacionamento entre pares, da disponibilidade, qualidade e quantidade do suporte terapêutico, da idade ao diagnóstico, os tipos e número de comorbidades e o apoio financeiro fornecido pelo estado, porque uma família individual geralmente, não dispõe dos meios necessários (YU Y, et al., 2022; MASINI E, et al., 2020; POPOW C, et al., 2021).

A intervenção precoce é vista como uma prioridade porque muitas crianças pequenas com autismo lutam para se comunicar e interagir com outras pessoas, restringindo suas oportunidades de aprender e afetando seus pais, que podem achar o comportamento de seus filhos desconcertante e difícil de administrar (LORD C., et al, 2020). Um alto nível de suspeita clínica para condições de saúde mental concomitantes é necessário para crianças e adolescentes com dificuldades de comunicação. Os médicos responsáveis devem obter informações da criança, quando possível, da família e de outros provedores, incluindo professores e terapeutas (AISHWORIYA R, et al., 2022).

Vários ensaios clínicos demonstraram que intervenções de baixa intensidade que orientam os pais sobre como interagir com seus filhos com TEA podem gerar efeitos imediatos no comportamento social e na comunicação das crianças. Essa terapêutica é baseada em ensinar os pais e cuidadores a estabelecer um envolvimento conjunto, evitar ser muito diretivo e criar oportunidades para atenção compartilhada e brincadeiras equilibradas para que as crianças gradualmente tomem mais iniciativa. Essa iniciativa também pode auxiliar no alívio do sofrimento das famílias (POPOW C, et al., 2021).

Quanto ao tratamento de TEA para crianças e adolescentes, as terapias de educação e serviços comportamentais são tratadas principalmente, e a medicação é o adjuvante importante. Intervenções comportamentais incluem análise comportamental aplicada de alta intensidade (ABA), intervenção comportamental intensiva precoce (EIBI) e intervenções de habilidades sociais (HUME K, et al., 2021).

Atualmente, não há medicamentos aprovados para o tratamento dos principais sintomas do TEA, e foi relatado que crianças com TEA são geralmente mais suscetíveis a efeitos colaterais de medicamentos psicoativos do que seus pares com neurodesenvolvimento normal da mesma idade. Apesar disso, as intervenções psicofarmacológicas são realizadas por quase metade das crianças diagnosticadas com TEA, mais comumente com estimulantes, agonistas alfa-2, antipsicóticos, anticonvulsivantes e antidepressivos. Os medicamentos atuais não tratam TEA, mas visam eliminar comportamentos inadequados, como agitação psicomotora, agressividade e sintomas obsessivo-compulsivos. Portanto, terapias alternativas são necessárias. Podem levar a efeitos colaterais graves, como nefropatia, hepatopatia, síndromes metabólicas, entre outros. Infelizmente, 40% das crianças com autismo e comportamentos disruptivos não respondem bem ao tratamento médico e comportamental padrão. Isso acarreta um alto custo para o indivíduo e para a sociedade, fazendo com que a expectativa de vida seja reduzida em 20 anos em pacientes com autismo em comparação com a média da população (POPOW C, et al., 2021; JUNIOR EADS, et al., 2022).

A risperidona e o aripiprazol (ambos frequentemente chamados de 'antipsicóticos atípicos') são aprovados nos EUA para tratar irritabilidade e agitação, incluindo agressividade, automutilação e birras, em crianças e adolescentes com autismo. No entanto, ambos os tratamentos estão associados a eventos adversos, incluindo sedação, risco de distúrbios do movimento e ganho de peso, o que limita seu uso a pessoas com irritabilidade severa com agitação (POPOW C, et al., 2021; SIAFIS S, et al., 2022; JUNIOR EADS, et al., 2022). Dentre os possíveis tratamentos farmacológicos, os pesquisadores começaram a

explorar outras alternativas terapêuticas, como o uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa*. O canabidiol (CBD) representa um dos principais componentes da planta, tendo sido estudado em diversas desordens. No autismo, o CBD interage com o sistema endocanabinóide e pode modular diferentes aspectos relacionados à cognição, respostas socioemocionais, suscetibilidade a convulsões, nocicepção e plasticidade neuronal, frequentemente alterados no autismo (JUNIOR EADS, et al., 2022; MA L, et al., 2022).

Intervenções dietéticas, incluindo dieta sem glúten e sem caseína (GFCF), dieta sem glúten (GFD) e dieta cetogênica (KD), surgem como uma terapia alternativa para TEA. Acredita-se geralmente que uma dieta específica pode ajudar a aliviar os sintomas gastrointestinais e comportamentais de crianças com TEA. Melhora notória nos sintomas de TEA foi relatada após a suspensão de certos nutrientes e/ou uso de suplementos nutricionais como vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos graxos, prebióticos e probióticos, e uma dieta cetogênica e regimes de GFCF, entre outros (AMADI CN, et al., 2022; YU Y, et al., 2022; GONZÁLEZ-DOMENECH PJ, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEA consiste em um transtorno do neurodesenvolvimento cuja característica são déficits persistentes na comunicação social e na interação social. Seu diagnóstico é clínico baseado nos sintomas apresentados pela criança, sendo feito até os 3 anos de idade. O tratamento é feito de maneira multiprofissional com intervenções dietéticas que incluem dieta sem glúten e sem caseína e dieta cetogênica; farmacológicas principalmente com antipsicóticos que visam tratar a sintomatologia mas não atuam na doença em si; e as terapias de educação e serviços comportamentais.

REFERÊNCIAS

1. AISHWORIYA R, et al. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*, 2022; 19(1): 248-262.
2. ALHARTHI A, et al. The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(3): 1363.
3. AMADI CN, et al. Dietary interventions for autism spectrum disorder: An updated systematic review of human studies. *Psychiatriki*, 2022; 33(3): 228-242.
4. AMONKAR N, et al. Effects of Creative Movement Therapies on Social Communication, Behavioral-Affective, Sensorimotor, Cognitive, and Functional Participation Skills of Individuals With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Front Psychiatry*, 2021; 12: 722874.
5. BABAYEVA M, et al. Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2022; 14(1): 1.
6. BRACONNIER ML, SIPER PM. Neuropsychological Assessment in Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2021; 23(10): 63.
7. BOUGEARD C, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*, 2021; 12: 744709.
8. CROALL ID, et al. Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 2021; 13(2): 572.
9. GENOVESE A, BUTLER MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*, 2020; 21(13): 4726.
10. GONZÁLEZ-DOMENECH PJ, et al. A Narrative Review about Autism Spectrum Disorders and Exclusion of Gluten and Casein from the Diet. *Nutrients*, 2022; 14(9): 1797.
11. GZIELO K, NIKIFORUK A. Astroglia in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(21): 11544.
12. HUME K, et al. Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism: Third Generation Review. *J Autism Dev Disord*, 2021; 51(11): 4013-4032.
13. IGLESIAS-VÁZQUEZ L, et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2020; 12(3): 792.

14. JUNIOR EADS, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*, 2022; 44: e20200149.
15. LEADER G, et al. Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nutrients*, 2022; 14(7): 1471.
16. LIU J, et al. Alteration of Gut Microbiota: New Strategy for Treating Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Dev Biol*, 2022; 10: 792490.
17. LORD C, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6(1): 5.
18. MA L, et al. Cannabidiol in Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Case Study. *Cureus*, 2022; 14(8): e28442.
19. MASINI E, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(21): 8290.
20. POPOW C, et al. Practitioner's review: medication for children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) and comorbid conditions. *Neuropsychiatr*, 2021; 35(3): 113-134.
21. REAL-LÓPEZ M, et al. Involvement of intestinal dysbiosis in the etiopathogenesis and treatment of autism spectrum disorder: a bibliographic review. *Rev Neurol*, 2021; 73(8): 282-295.
22. SIAFIS S, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Autism*, 2022; 13(1): 10.
23. YU Y, et al. Efficacy and Safety of Diet Therapies in Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*, 2022; 13: 844117.
24. ZEIDAN J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*, 2022; 15(5): 778-790.