

SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO

Jôziene Ferreira da Silva (1)

(Nutricionista, Graduada pela Faculdade Maurício de Nassau – Campina Grande e Pós-graduanda pela Dna Pos-Fip em Nutrição Clínica e Funcional, ferreirajoziene@gmail.com)

Resumo: O Transtorno do Espectro Autismo (TEA) é uma desordem no desenvolvimento neurológico, caracterizado como Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID). A repercussão para descobrimento de novos casos deve-se ao aprimoramento da investigação e inclusão de critérios sintomatológicos. Comumente, é visto dificuldade na interação social, isolamento, ansiedade, problemas na formação da linguagem. Além disso, questões alimentares são vistas, como seletividade alimentar e sintomatologia gastrointestinal. Devido a esse quadro, pode ser encontrada desordem na microbiota intestinal, promovendo o aparecimento de toxinas, microrganismos patógenos e dificultando a absorção de nutrientes essenciais, como os micronutrientes. Esta pesquisa tem como objetivo correlacionar os prováveis aspectos positivos da inclusão de suplementação de micronutrientes na prática dietoterápica autista, minorando tais sintomas característicos. O mesmo é uma revisão bibliográfica, tendo como embasamento artigos científicos, revisões, revistas, escolhidos entre 2005 a 2017. De acordo com os autores citados, a pequena variabilidade nas escolhas alimentares dos autistas contribui de déficit de vitaminas A, D, C e do complexo B, cálcio, fósforo, magnésio, zinco e ferro. Acredita-se ainda, que ambos – de certa forma – interferem sintomatologia, sendo interessante a inclusão da suplementação dos mesmos, a partir de avaliação clínica e nutricional específica, evitando uso de desnecessários.

Palavras-chaves: transtorno do espectro autista e micronutrientes; suplementação e micronutrientes; estado nutricional no autismo.

INTRODUÇÃO

O Autismo ou Transtorno do Espectro Autismo (TEA) é uma desordem no desenvolvimento neurológico e nos comportamentos sociais, sendo incluído no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais, como um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID). Comumente, diagnosticada na população infantil masculina, na faixa etária dos três anos de idade, momento de desenvolvimento social na maioria das crianças. Um dos primeiros a relatar esse quadro foi Leo Kanner, em 1943, com base na observação de 11 crianças (2 aos 8 anos), com características de isolamento, ecolalia, comportamentos repetitivos e estereotipados (WON, H. MAH, W. KIM, E; 2013; KLIN, A; 2006).

A Centers For Disease Control And Prevention (CDC) em dados estatísticos averiguados em crianças com idade escolar nos Estados Unidos, cerca de 1 em cada 68 crianças podem ser portadoras do TEA, esses resultados foram encontrados em exposição do ano de 2016. Porém, esses dados coletados não sobressaem à prevalência em estatísticas anteriores do ano de 2014. No Brasil, infelizmente não a dados conclusivos sobre a incidência e prevalência dos casos de autismo.

A cada dia o número de casos observados é maior, tanto nacional como mundialmente, situação pode ser atribuída ao aprimoramento da investigação e da abrangência da inclusão de critérios sintomatológicos. Os parâmetros para diagnóstico vão desde verificação de comportamentos, avaliação psicológica e médica completa, habilidades de linguagens e motoras, de forma detalhada para melhor diagnóstico e ação terapêutica (KLIN, A; 2006).

A sintomatologia apresentada pelas crianças com TEA irá depender do grau encontrado, encaixando-se em três esferas: leve, moderado e grave. No geral, pode ser citado: atividades rotineiras; aversão a mudanças; dificuldade na interação e na procura social; atrasos nos aspectos de formação da linguagem; ansiedade; ações agressivas e disfunções no horário do sono. No quesito alimentar são encontradas ações restritivas por parte deles próprios por não aceitação de odores, texturas, coloração de alimentos determinados (KLIN, A; 2006).

GONZÁLEZ (2005), afirma que as crianças autistas são mais susceptíveis a sintomas gastrointestinais, que podem interferir no desenvolvimento. Os citados vão desde azia, dor abdominal, diarreia, constipação, flatulências entre outros. Enquanto que OLIVEIRA (2012) cita mais algumas como: gastrite, enterocolite, esofagite, disbiose, permeabilidade da mucosa intestinal aumentada, hiperplasia nodular linfoide (íleo-colón). Por esse quadro gastrointestinal justificante, pode ser encontrada uma desordem na microbiota intestinal, promovendo o surgimento de toxinas, microrganismos patógenos e dificultando a absorção de nutrientes essenciais, como os micronutrientes (vitaminas e minerais).

A referente pesquisa tem como objetivo correlacionar os prováveis aspectos positivos da inclusão de suplementação de micronutrientes na prática dietoterápica autista, tendo como considerações fatores de seletividade alimentar, gastrointestinais e consumo deles, podendo ter caráter potencial para melhora da qualidade de vida, minorando as sintomatologia apresentada no TEA.

METODOLOGIA

A pesquisa consiste em revisão bibliográfica, tendo como embasamento artigos científicas, revisões, revistas, disponibilizadas em bancos de dados online – Scielo e Pubmed. Foram selecionados 40 artigos, porém 27 foram incluídos de acordo com a temática. Sendo escolhidos os referentes aos anos de 2005 a 2017, em idiomas: inglês, português e espanhol, com temática: autismo e suplementação, micronutrientes e transtorno do espectro autista, suplementação, estatísticas do autismo, estado

nutricional de crianças autistas. Não foram incluídas publicações antes do ano de 2005, referentes ao uso de ômega-3 e avaliação de dietas restritas, exclusivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com estudo realizado durante período trimestral, com levantamento de critérios randomizados, duplo-cego e placebo, a suplementação multivitamínica e mineral poderia ser complementar no tratamento terapêutico de adultos e crianças com autismo. O mesmo separou a população escolhida em dois grupos populacionais, dentre esses grupos em subdivisões de controle e placebo, no geral, teve um total de 141 participantes (5-60 anos), porém apenas 104 indivíduos finalizaram o estudo. A subdivisão controle recebeu suplemento com micronutrientes (A, D3, C, E, complexo B, biotina, colina, Co-Q10, cálcio, iodo, magnésio, entre outros). Conclui que a população suplementada obteve melhora no estado metabólico e nutricional, levando em consideração melhora nos valores de: biotina, glutathione, metilação, estresse oxidativo, formação de ATP, relação NADPH e NADH. Além disso, resultados positivos foram encontrados em relação ao aumento dos valores de cálcio, lítio, selênio, iodo, manganês, molibdênio, vitaminas do complexo B, C, E e ácido fólico (ADAMS, J. B. *et al*; 2011).

Segundo SUN, CAIHONG *et al.* (2016), relatam em ensaio realizado no decorrer de maio de 2011 à junho de 2012, obteve conclusões favoráveis a suplementação de ácido fólico em 66 crianças chinesas portadoras de autismo. Esse estudo teve como embasamento o acompanhamento destes, relacionados a fatores bioquímicos, nutricionais e comportamentais. A metodologia utilizada foi à separação em duas classes: (1) intervenção com 44 crianças – recebeu duas vezes por dia suplemento com 400 µg de ácido fólico – e (2) controle com 22, sem nenhuma forma de suplementação, no decorrer de três meses ininterruptos. A associação de mudanças em perfis metabólicos (homocisteína, ácido fólico, glutathione redox) com alterações e progresso em sintomas como: comunicação, civilidade e linguajar receptivo e comportamento afetivo, foi vista de maneira crédula. Os autores finalizam com a conclusão que se pode ter atuação benéfica a suplementação nutricional de forma segura e sem ações colaterais que prejudiquem ainda mais.

Em transversal realizado com 80 crianças egípcias com TEA para averiguação do estado nutricional, observou que as mesmas tem maior tendência para sobrepeso e valores menores de micronutrientes. Os indivíduos foram separados em dois grupos de acordo com a faixa etária: (1) 3-5 anos e (2) 6-9 anos, para avaliação

de diário alimentar de três dias e medidas antropométricas completas. No decorrer da obtenção dos resultados, foi verificado que valores decorrentes a ingestão de vitamina D encontravam-se abaixo dos valores de RDA estabelecidos em ambos (grupo 1= 46,8% e grupo 2= 21,95%) e também resultado parecido com o cálcio, porém com maior prevalência no segundo grupo ($p < 0,0001$). Além disso, nutrientes como vitamina C, ácido fólico, zinco, magnésio e fósforo apareceram em menores proporções, conjuntamente, com ingestão inadequada de ferro nas populações (1- $p < 0,005$ e 2- $p < 0,0001$). Esses valores foram atribuídos à questão da seletividade e aversões alimentares, decorrentes a temperatura, cor, textura e olfato. Os autores finalizaram informando que devem ser investigados a ingestão e o estado nutricional das crianças autistas, associado com um planejamento alimentar adequado e equilibrado com suplementação para correção das deficiências de nutrientes (MEGUID, N. et al; 2015).

ADAMS, J. B. *et al* (2011) procedeu com estudo com 99 crianças (meninos e meninas) na faixa etária dos 5-16 anos, sendo 55 delas com autismo e 44 não portadoras. A intenção dos autores era a avaliação do estado nutricional e metabólico dos mesmos, através de pesquisa bioquímica completa. Um dos resultados encontrados foi que as crianças autistas não tinham uma diferença significativa em relação aos valores de vitaminas e minerais, encontrados apenas o lítio em menor quantidade ($p < 0,006$). No entanto, levando em consideração os preceitos nutricionais de biotina, glutatona (plasma), uridina plasmática, RBC SAM, ATP plasmático, NADH, NADPH, triptofano e sulfato plasmático – livre e total – estavam diminuídos nas crianças com autismo, associado com margens superiores de estresse oxidativo e glutamato plasmático. Ademais, foi identificada a relação dos nutrientes (vitaminas, minerais, aminoácidos) na gravidade sintomatológica do autismo, através de análises de regressão. É sugerida a possibilidade do reparo desses valores nutricionais e metabólicos, através do aumento da ingestão de nutrientes.

Com base em dados de 100 crianças autistas, sendo (1) 50 delas adeptas a alimentação glúten e caseína free (GFCF) – modalidade dietética priorizada devido a sua correlação benéfica na sintomatologia – (2) 50 sem alimentação restrita e o uso de fármacos na proporção adequada de vitamina D, cálcio e fósforo no processo de densidade mineral óssea. Foi averiguado que as crianças adeptas a essa proposta dietética – GFCF – são as que mais aderem à suplementação de vitamina D e cálcio, enquadrando-se nos percentuais de 52% e 46%, respectivamente, diferindo daqueles que não segue a modalidade ($< 0,001$). Além disso, os valores de vitamina D 25 (OH) somente foram

verificados nos que seguem este planejamento alimentar, por terem sido documentados. A conclusiva dos autores é que a suplementação pode ser implantada, singularmente, nos indivíduos que segue a GFCF e fazem utilização de fármacos que tenham interação na absorção e ação dos nutrientes citados. Porém, devem ser estabelecidos critérios clínicos de avaliação para serem devidamente suplementados (SRINIVASAN, S. et al; 2016).

Em uma pesquisa transversal procedida na Província de Heilongjiang, na China, com 53 crianças portadoras do TEA e 53 sem nenhuma alteração neurológica e com desenvolvimento normal, na faixa etária de 4 a 6 anos de idade, para comparação do estado nutricional dos mesmos. Os métodos utilizados para a investigação foi exames bioquímicos e físicos, antropometria e registro alimentares de três dias – respondidos pelos pais ou responsáveis. Os resultados decorrentes da pesquisa foram que ambas possuíam algum espécie deficiência da ingesta de vitamina A, B6, cálcio e zinco, entretanto, os autistas apresentaram valores insuficientes da ingesta de vitamina C. Em relação aos dados bioquímicos, o cálcio sérico foi encontrado com proporção diminuída nas crianças com autismo ($p<0,01$), associado com menor valor de vitamina A ($p<0,01$) e ácido fólico ($p<0,05$) do que as que tinham desenvolvimento normal. Além disso, de acordo com os questionários dos pais, as crianças autistas tinham maiores sintomas gastrointestinais (diarreia e constipação) e comportamento mais seletivo na hora da alimentação. A pesquisa é finalizada com a premissa dos autores da investigação do estado nutricional das crianças com autismo, para diminuir as deficiências de nutrientes que possam aparecer no desenvolvimento, podendo ser utilizados planejamentos dietéticos e suplementações (SUN, C. et al; 2013).

HYMAN, S. L. et al (2012) descreve a correlação do estado nutricional e a ingesta de nutrientes em uma população com 252 crianças autistas, com variação de idade entre 2 aos 11 anos. Os métodos utilizados foram desde recordatório alimentar de três dias e cálculos de índice de massa corpórea (IMC), além disso, os valores dos nutrientes foram comparados com percentuais de amostragem encontrados no NHANES. As crianças autistas dos 2-5 anos estavam enquadradas no quesito de sobrepeso e obesidade ($p<0,05$ e $p<0,001$, respectivamente), entretanto, os da faixa etária dos 6-11 anos encaixavam-se no baixo peso ($p<0,005$) e as que participam de algum planejamento dietético restrito tinham mais probabilidades estarem nesse mesmo enquadramento ($p=0,02$). Ademais, foram visto que a ingesta de vitamina D era menor, associado com algumas diferenças referentes à idade: 4-8 anos mostraram ter vitamina A, C e zinco em proporção diminuída; e as de 9-11, o fósforo inferior. Em determinados indivíduos dos grupos,

sucederam com números inferiores de colina, fibras, vitamina k, cálcio e potássio. Além disso, foram achados excessos de cobre, retinol, ácido fólico, zinco e manganês. A mesma defende que a suplementação dietética, deve ser realizada referente avaliação individualizada, conjuntamente, com dados laboratoriais e antropométricos.

Em um estudo não controlado realizado a base de suplementação de piridoxina (B6) e magnésio, no decorrer de 2 a 40 meses, teve resultados positivos na diminuição da sintomatologia do autismo. O mesmo acompanhou 33 crianças com autismo (1-10 anos) e 36 sem nenhuma de patologia pregressa; o grupo com autismo recebeu dose correspondente de: 6 mg/kg/d e 0,6 mg/kg/dia de magnésio e B6, respectivamente. Além disso, os valores condizentes Mg^{2+} soro e Mg^{2+} intra enterócitos (Erc-Mg) foram avaliados a partir de métodos de colorimétrico. Foi visto que os números de Erc-Mg resultaram em menores proporções nas crianças com autismo e nos pais das mesmas ($2,16 \pm 0,38$ mmol/L, n= 23 e $2,19 \pm 0,33$ mmol/L, n= 12; $p < 0,05$, nessa ordem). Após um período de 2 meses de estudo com a suplementação, o Erc-Mg teve aumento ($2,42 \pm 0,41$ mmol), porém não significativos, que só ocorreram depois de 6 meses, quando a mesma foi interrompida. Conjuntamente, com primazia em sintomas como interações sociais, comunicação, comportamentos repetitivos e atrasados; que diminuíram a intensidade durante o estudo, sendo que quando foram interrompidos, os sintomas retornaram (MOUSAIN-BOSC, M. et al; 2006).

BANDINI *et al* (2010) desenvolveu pesquisa de análise do comportamento da seletividade alimentar e ingesta de nutrientes em crianças com transtorno espectro autista, o enredo utilizado foi a divisão de dois grupos: (1) 53 crianças com espectro e (2) 58 com desenvolvimento normal, no geral, os indivíduos tinham a faixa etária de 3 aos 11 anos, associado a procedimentos de medidas antropométricas, IMC (base as curvas de referência de crescimento infantil) e recordatório alimentar de três dias. Conforme a progressão e obtenção dos resultados vigentes podem ser averiguadas que as mesmas com TEA, apresentavam recusa maior dos alimentos, como vegetais, do que as outras com desenvolvimento normal (11 ± 6 vs. 6 ± 5 , $p < 0,0001$); associado com valores menores nutrientes, sendo principalmente considerados a vitamina D e cálcio ($p = 0,03$). Os autores concluem que a característica da seletividade alimentar em crianças autistas, independente da idade, pode ser colaborador para deficiências nutricionais.

Em pesquisa transversal com população de 34 crianças (2-6 anos), portadoras do TEA, segundo diretrizes referenciadas no DSM-V, encontrou-se valores abaixo dos recomendados de ferro, cálcio, zinco, fibras e vitaminas (A, D, E e

folato), em contraposição, números correspondentes a calorias, ingesta de proteínas e carboidratos, gordura e vitaminas C e B12 estavam de maneira elevada. A coleta das informações foi conduzida de acordo com avaliação antropométrica, dados bioquímicos, questionários alimentares (recordatório de 24h e diário alimentar de 3 dias). Observou-se que 76,6% detinham ressecamento fecal, sendo associado à ingesta menor de fibras. Além de todos os fatores mencionados, o estudo teve consideração pelo grau do autismo e aspectos corporais, como eutrofia e obesidade, sendo que 41,7% estavam acima do peso. No quesito seletividade alimentar, no grupo estudado não teve diferenças em comparação a crianças da mesma idade sem o autismo (FERREIRA, N. V. R; 2016).

CONCLUSÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por distúrbios na interação social, associados a sintomas gastrointestinais e de desenvolvimento. Devido a essas premissas, tem sido aumentado o número de pesquisas em relação à ingesta de micronutrientes e suplementação.

Esses micronutrientes, vitaminas e minerais, estariam vistos em quadros de deficiência, justificada pela ingesta alimentar restrita ou seletividade alimentar, o que pode interferir no desenvolvimento, principalmente infantil.

Vitaminas A, D, C e do complexo B, conjuntamente, com mineral cálcio, fósforo, magnésio, zinco e ferro, realçavam níveis menores do que recomendados em crianças autistas, quando comparadas com outras sem patologia progressiva. Diversos argumentos poderiam explicar essa situação, tal como o uso de planejamentos dietéticos restritos, alterações gastrointestinais – diminuem a absorção de nutrientes – e a seletividade alimentar.

A maioria dos autores tem conclusivas favoráveis à suplementação alimentar, para minorar os episódios de deficiências nutricionais. Entretanto, para implementação apropriada deverá ser necessário à avaliação nutricional completa, aliando medições antropométricas e bioquímicas, averiguando se existe uma real necessidade para tal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J. B. *et al.* Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. **BMC Pediatrics**, v. 11, n. 111, dez, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/111>> . Acesso em: 18 de junho de 2016.

ADAMS, J. B. *et al.* Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. **Nutrition & Metabolism**, v.8, n. 34, jun, 2011.

BANDINI, L. D. *et al.* Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children. **J. Pediatr**, v. 157, n.2, pag. 259-264, ago, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção: à Reabilitação da Pessoa com Transtorno do Espectro do Autismo**. Brasília, 2013.

CARVALHO, J. A. *et al.* Nutrição e autismo: considerações sobre alimentação do autismo. **Revista Científica – ITPAC**, Araguaína, v. 5, n. 1, jan, 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC estimates 1 in 68 school-aged children have autism; no change from previous estimate**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p0331-children-autism.html>> Acesso em: 29 de junho de 2017.

CORREIA, C. O. A. **Seletividade Alimentar e Sensibilidade Sensorial em Crianças com Perturbação do Espectro do Autismo**. Escola Superior de Saúde do Alcoitão - Projeto elaborado com vista à obtenção do grau de Mestre em Terapia Ocupacional, na Especialidade de Integração Sensorial, abr, 2015.

CURTIN, C. *et al.* Food Selectivity, Mealtime Behavior Problems, Spousal Stress, and Family Food Choices in Children with and without Autism Spectrum Disorder. **J. Autism Dev. Disord**, v. 45, n. 10, pag. 3308-3315, out, 2015.

FERNANDES, M. A. *et al.* Comportamento alimentar de crianças e adolescentes autistas atendidas em um centro integrado de educação especial. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 5, n.1, pag. 101-104, jan-mar, 2016.

FERREIRA, N. V. R. Estado nutricional em crianças com transtorno do espectro autista. 2016. Tese (Dissertação em Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente – Neurologia Pediátrica, Nutrição) – **Universidade Federal do Paraná**, 21 de outubro de 2016.

GOMES, V. T. S. Nutrição e autismo: reflexões sobre a alimentação do autismo. XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – **Universidade do Vale do Paraíba**, 2016.

GONZÁLEZ, L. G. M. D. Manifestaciones gastrointestinales en trastornos del espectro autista. **Colombia Médica**, v. 36, n. 2, pag. 36-38, abr-jun, 2005.

- HYMAN, S. L. et al. Nutrient Intake From Food in Children With Autism. **Pediatrics – Official Journal of the American Academy of Pediatrics**, v. 130, p. 145-153, nov, 2012.
- KAWICKA, A; REGULSKA, I. B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 64, p. 1-12, 2013.
- KLIN, A. Autismo e Síndrome de Asperger: uma visão geral/Autism and Asperger syndrome: an overview. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, suppl. 1, pag. S3-S11, 2006.
- LEAL, M. et al. Terapia nutricional em crianças com transtorno do espectro autista. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v.1, n. 13, pag. 1-13, 2015.
- LI, Q. et al. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v.11, article 120, pag. 1-14, abr, 2017.
- MEGUID, N. et al. Dietary Patterns of Children with Autism Spectrum Disorder: A Study Based in Egypt. **Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 3, p. 262-267, jun, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877864/>> Acesso em: 30 de junho de 2017.
- MOUSAIN-BOSC, M. et al. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. **John Libbey Eurotext**, v.19, n.1, pag. 53-62, mar, 2006.
- MURZA, K. A. *et al.* Vitamin B6-magnesium treatment for autism: the current status of the research. **Magnesium Research**, v. 23, n. 2, jun, 2010.
- OLIVEIRA, A. L. T. D. Intervenção nutricional no autismo. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto – **I Ciclo em Ciências da Nutrição**, 2012.
- PAULA, C. S. et al. Autism in Brazil – perspectives from science and society. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 57, v. 1, pag: 2-5, São Paulo, jan/fev, 2011.
- SRINIVASAN, S. et al. Calcium and Vitamin D Supplement Prescribing Practices among Providers Caring for Children with Autism Spectrum Disorders: Are We Addressing Bone Health? **Autism Research and Treatment**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6763205>> Acesso em: 29 de junho de 2017.
- SUN, C. et al. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial. **Nutrients**, v. 8, p.337, jun. 2016.
- SUN, C. et al. Nutritional status survey of children with autism and typically developing children aged 4-6 years in Heilongjiang Province, China. **Journal of Nutritional Science**, v. 2, n. 16, p. 1-18, 2013.



TANNER, K et al. Behavioral and physiological factors associated with selective eating in children with Autism Spectrum Disorder. **The American Journal of Occupational Therapy**, v. 69, n. 6, nov/dez, 2015.

WON, H. MAH, W. KIM, E. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 6, ago, 2013.