

SAÚDE E PROCESSOS PSICOSSOCIAIS

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E ANOREXIA NERVOSA, UMA RELAÇÃO FORTUITA?

AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND ANOREXIA NERVOSA, A FORTUNE RELATIONSHIP?

Jaime Lin¹; Maiara de Aguiar da Costa¹;
Letícia Burato Wessler¹; Cinara Ludvig Gonçalves¹

RESUMO: O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição altamente heterogênea clinicamente e uma das condições mais comuns de afetar o neurodesenvolvimento. Caracteriza-se por comprometimentos na comunicação e interação social, além apresentar comportamentos e interesses restritos e repetitivos e anormalidades sensoriais. O estudo das comorbidades do TEA visa auxiliar no diagnóstico, tratamento e possíveis descobertas para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos deste transtorno e, esta revisão integrativa e não sistemática, buscou investigar uma comorbidade do TEA ainda pouco estudada, a anorexia nervosa (AN). Evidências sugerem uma potencial ligação entre os dois transtornos. Pesquisas mostram que há parentesco entre meninos com TEA e meninas com AN, que compartilhavam alguns sintomas semelhantes do TEA. Outros estudos observaram que pacientes femininas apresentavam maior frequência de traços autistas quando comparadas a controles saudáveis. Além disso, alguns traços fisiopatológicos do TEA, como as alterações na microbiota intestinal, alterações imunológicas e deficiências cognitivas, são comuns a AN.

115

¹ Laboratório de Pesquisa em Autismo e Neurodesenvolvimento, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Avenida Universitária, 1105, 88806-000, Criciúma, SC, Brasil.

Jaime Lin (Autor Correspondente): Neuropediatra. Doutor.
Endereço: Av. Marcolino Martins Cabral, 2075 – Centro – Tubarão – Santa Catarina. CEP 88705-001
linjaime1407@gmail.com.

Sendo que os dois transtornos apresentam semelhanças e podem estar associados, surgiu a hipótese de endofenótipos que podem ser induzidos por determinantes genéticos e fatores ambientais. Desta forma, o tratamento para indivíduos com AN que exibem comportamentos típicos de TEA e indivíduos com TEA que apresentam sintomas anoréxicos deve ser devidamente adaptado.

Palavras-Chave: Autismo; anorexia nervosa; diagnóstico.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a highly heterogeneous condition and one of the most common conditions to affect neurodevelopment. It is characterized by impairments in communication and social interaction, in addition to presenting restricted and repetitive behaviors and interests and sensory abnormalities. The study of ASD comorbidities aims to assist in the diagnosis, treatment and possible discoveries for understanding the pathophysiological mechanisms of this disorder and this integrative and non-systematic review sought to investigate a comorbidity of ASD that is still little studied, anorexia nervosa (AN). Evidence suggests a potential link between the two disorders. Research shows that boys with ASD are related to girls with AN, who shared some similar symptoms of ASD. Other studies observed that female patients had a higher frequency of autistic traits when compared to healthy controls. In addition, some pathophysiological traits of ASD, such as changes in the intestinal microbiota, immunological alterations and cognitive impairments, are common to AN. Since the two disorders have similarities and may be associated, the hypothesis of endophenotypes that can be induced by genetic determinants and environmental factors has arisen. Therefore, treatment for individuals with AN who exhibit behaviors typical of ASD and individuals with ASD who present with anorexic symptoms must be appropriately adapted.

Keywords: Autism; anorexia; diagnosis.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um termo utilizado para descrever um transtorno de diagnóstico cada vez mais comum, altamente hereditário e clinicamente heterogêneo caracterizado por uma combinação de comprometimentos na comunicação e interação social, pela presença de comportamentos e interesses restritos e repetitivos e anormalidades sensoriais¹.

O TEA é considerado ainda, um problema de saúde pública devido ao grande número de pessoas que afeta. Em 2012, estimativas apontavam que existiam cerca de 52 milhões de casos ao redor do globo, perfazendo uma prevalência de 1 caso para cada 132 habitantes². Já em 2021, em seu último levantamento, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América encontrou uma prevalência de 1 caso para cada 44 crianças, tornando o autismo uma das condições mais comuns a afetar o neurodesenvolvimento na faixa etária pediátrica³.

Chama a atenção ainda, o fato de se associar a diversas comorbidades clínicas, ocorrendo em pelo menos 50% dos pacientes com TEA. Segundo Lord *et al.* as principais comorbidades do TEA são o déficit intelectual, dificuldades motoras e de linguagem, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios do sono, epilepsias e as comorbidades psiquiátricas, com destaque para os transtornos ansiosos e depressivos⁴.

O termo comorbidade foi inicialmente proposto por Feistein⁵ em 1970 para denominar a associação de duas condições clínicas em uma mesma pessoa. Com o passar do tempo, esse termo vem sendo utilizado com um significado mais restrito, referindo-se à associação não causal de duas ou mais condições clínicas em um mesmo indivíduo⁶.

O adequado estudo das comorbidades no TEA é de marcante relevância por diferentes aspectos. Em primeiro lugar, seu estudo possui implicações no correto diagnóstico do autismo, em segundo lugar, o estudo das comorbidades pode tanto impor limitações quanto criar oportunidades terapêuticas e finalmente, o estudo das comorbidades pode prover pistas ao entendimento dos mecanismos fisiopatológicos do TEA.

Assim, o objetivo deste estudo é investigar uma comorbidade ainda pouco estudada no TEA, a anorexia nervosa (AN), através de uma revisão de literatura não-sistemática, verificando se a relação entre as duas condições é mais que meramente fortuita e quais as implicações para a elucidação fisiopatológica do TEA.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa e não sistemática da literatura com o objetivo de analisar e sintetizar as informações presentes nas publicações científicas a respeito da relação entre o TEA e a Anorexia Nervosa. As bases de dados empregadas para esta pesquisa foram *Scielo*, *Pubmed*, *LILACS* e *Medline*. As buscas incluíram as palavras “anorexia nervosa” OU “transtornos alimentares” OU “anorexia” E “transtorno do espectro autista” como termos indexadores, além de seus correspondentes na língua inglesa “Anorexia Nervosa” OR “eating disorders” OR “anorexia” AND “autism spectrum disorder” isoladamente ou em combinação.

Foram incluídos apenas pesquisas quantitativas publicados em língua portuguesa ou inglesa, os estudos foram pré-selecionados pelos títulos e seus resumos, sendo, em seguida, realizada a leitura, na íntegra dos artigos mais relevantes para a realização da revisão.

REVISÃO

Foi encontrado um total de 162 artigos relacionados ao tema, que foram então revisados para a confecção deste artigo. Abordaremos as pesquisas a partir das seguintes perspectivas: primeiramente avaliaremos os aspectos epidemiológicos e clínicos relacionando ambas as condições; posteriormente, avaliaremos as possíveis relações fisiopatológicas existentes entre o TEA e a AN; finalmente, avaliaremos o tema de uma forma prática e como esse conhecimento pode ser aplicado na atenção clínica.

TEA E AN UMA RELAÇÃO FORTUITA?

O termo anorexia remete a ausência de *orexis* (apetite) e descreve, na clínica, um comportamento em que uma exagerada restrição alimentar é adotada no sentido de atingir-se um peso e uma forma corporal suficientemente magra, seguindo padrões que discordam do senso comum e das variáveis propostas pela medicina. Esses padrões, de acordo com o código internacional de doenças em sua décima edição (CID-10), seriam uma perda de peso superior a 15% do peso corporal ou um índice de massa corporal (IMC) inferior a 17,5⁷.

O pico de ocorrência da AN, tanto em homens quanto em mulheres, encontra-se entre os 15 e 19 anos de idade e é uma condição majoritariamente feminina, com uma taxa de incidência de cerca de 26 casos para cada 100.000 mulheres jovens e de cerca de 3 casos para cada 100.000 homens jovens^{8,9}.

Enquanto o TEA é uma condição predominantemente masculina, afetando cerca de 4 meninos para cada 1 menina e em fases precoces do neurodesenvolvimento, a AN é uma condição quase 10 vezes mais comum em mulheres que em homens e acomete indivíduos, em sua maioria, durante a adolescência. Apesar das diferenças, sugere-se a existência de uma potencial ligação entre os dois transtornos, onde vulnerabilidades genéticas subjacentes poderiam interagir com fatores ambientais levando à AN em meninas e ao TEA em meninos¹⁰.

A noção de que a anorexia e o autismo pudessem ser condições clínicas comórbidas, surgiu na década de 1980, através das observações do médico sueco Christopher Gilbert. Em 1983, ele observou que três de seus pacientes masculinos com TEA tinham primas de primeiro-grau com diagnóstico de AN. Observou ainda, que as pacientes com AN apresentavam as mesmas obsessões por rotinas, isolamento e dificuldades de interação social encontradas em seus primos com TEA¹¹.

Posteriormente, a relação entre as duas condições tornou-se mais bem estabelecida. Na década de 1990, Gilberg e Rastam observaram que quatro (8%) de 51 adolescentes com AN exibiam os sintomas centrais de TEA¹². Subsequentemente, em 2005, em um estudo conduzido por Wentz *et al.*,

identificou-se que em sete (33%) pacientes de um grupo de 21 mulheres com AN grave preenchiam critérios diagnósticos para TEA¹³. Mais uma observação similar foi feita em 2008 por Hambrook *et al*, que demonstraram uma maior frequência de traços de autismo em pacientes femininas com AN quando comparadas a controles saudáveis¹⁴.

A **Tabela 1** resume os principais estudos avaliando a presença de sintomas ou diagnóstico de TEA em pacientes com AN a partir de 2013, já se utilizando os critérios diagnósticos atualizados.

Tabela 1- Estudos que avaliaram sintomas de TEA em pacientes com AN.

Estudo / ano	N*	Média de idade (anos)	Resultados principais
Rhind <i>et al.</i> , 2014 ¹⁵	150	16,9	4% dos pacientes receberam diagnóstico de TEA
Vagni <i>et al.</i> , 2016 ¹⁶	29	19,8	33% dos pacientes apresentavam níveis elevados de sintomas de TEA
Bentz, <i>et al.</i> , 2017 ¹⁷	43	16,1	16% apresentavam sintomas clínicos compatíveis com TEA
Postorino, <i>et al.</i> , 2017 ¹⁸	30	14,2	10% apresentavam sintomas clínicos compatíveis com TEA de acordo com o instrumento utilizado (ADOS-2) ^s
Westwood, <i>et al.</i> , 2017 ¹⁹	60	26,3	23,3% apresentavam sintomas clínicos compatíveis com TEA de acordo com o instrumento utilizado (ADOS-2)

* N = número amostral/número de participantes.

§ ADOS-2 = Autism diagnostic observation schedule, 2nd edition.

Poucos estudos, no entanto, avaliam o fenômeno oposto, a presença de sintomas de transtornos alimentares em pessoas com TEA. Comportamentos alimentares anormais como a recusa a certos tipos de alimentos, hipersensibilidade a determinadas texturas de alimentos e/ou tipos de comida e alterações comportamentais durante as refeições são extremamente comuns em indivíduos com autismo²⁰.

Com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua 5ª edição, houve a inclusão do Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo (TARE) como entidade diagnóstica, caracterizando uma recusa ou restrição a alimentação que não é causada por escassez de alimento, práticas religiosas/culturais ou ainda por condição médica ou psiquiátrica, tipicamente diagnosticado entre os 2 e 6 anos de idade²¹.

Dentre os fatores que contribuem para um padrão alimentar restritivo/evitativo incluem a rigidez cognitiva, fixação em como, quando e que tipo de comida será consumido, assim como a preferência por rotinas. Todos estes fatores foram encontrados frequentemente em crianças com TEA²². Corroborando esses dados, evidências recentes apontam que o TARE ocorre frequentemente em associação ao TEA, sendo cerca de cinco vezes mais comum em crianças com autismo quando comparadas a crianças neurotípicas²³.

A relação do TARE com outros transtornos alimentares também é considerada frequente. Em estudo realizado por Norris *et al.*, avaliando 205 crianças com diagnóstico de TARE, verificou que 12% evoluíram para um diagnóstico de AN ao longo da vida²⁴.

Finalmente, meninas adolescentes com diagnóstico de TEA apresentam um risco significativamente maior de apresentar sintomas de transtornos alimentares quando comparadas a adolescentes neurotípicas. Em um estudo realizado em 2009, foram avaliadas 56 adolescentes com diagnóstico de TEA em comparação com 56 adolescentes neurotípicas, evidenciando que 27% das pacientes com

autismo apresentavam sintomas clinicamente significativos de transtornos alimentares, sendo a mais comum a AN²⁵.

Dados como esses, corroboram a existência de uma relação entre o TEA e a AN que é muito maior do que a atribuída meramente ao acaso.

POSSÍVEIS ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA RELAÇÃO ENTRE O TEA E A AN.

A AN compreende um transtorno alimentar caracterizado por dismorfofobia, associada à perda de peso voluntária, acompanhada ainda pelo medo intenso de ganho de peso⁹. Himmerich e Treasure, 2018, indicam em seu estudo que fatores externos, como padrões sociais, estilo de vida, ambiente, uso de medicações e estressores psicossociais, estão entre as causas do transtorno, influenciando dessa forma, o comportamento alimentar restritivo ou influenciando a fisiologia do organismo²⁶. Ressalta-se que a microbiota vem se apresentando como um fator crítico para o neurodesenvolvimento, com evidências bem postuladas para um papel na fisiologia e nas patologias²⁷.

As alterações de microbiota intestinal, são observadas em outras patologias, como por exemplo, no TEA, que apesar de possuir uma teoria genética forte, acredita-se que fatores ambientais também possam estar envolvidos no surgimento da doença, sendo que as alterações intestinais são uma das possibilidades, considerada também como alvos terapêuticos²⁸.

O sistema imunológico da mucosa intestinal tem como uma das suas funções, a defesa da integridade do organismo contra ameaças ao lúmen intestinal e a tolerância a microbiota. Ressalta-se que os microrganismos do lúmen intestinal são reconhecidos e suas características são integradas pelo sistema imunológico. Os estímulos do nosso ambiente também são recebidos e integrados no sistema nervoso central para elaborar uma resposta adaptada. Dessa forma, a parte imunológica do eixo microbiota cérebro-intestinal envolve um meio de comunicação com o sistema nervoso. Essa interação constituiria um novo sentido, com a

integração de mudanças ambientais que poderiam ser traduzidas em sinais para o cérebro²⁹.

Sabe-se ainda, que estudos vem demonstrando, tanto em AN, quanto em TEA, alteração imunológicas, como se pode observar nas alterações de linfócitos, imunoglobulinas, alteração de permeabilidade celular e disbiose intestinal, apesar de muitas, não acarretarem sintomatologia nos pacientes afetados pelo transtorno aqui citados³⁰⁻³³.

Além disso, AN e TEA compartilham as deficiências comuns nas dimensões neuropsicológicas, como em: processos sociais de percepção e compreensão de si mesmo e dos outros, flexibilidade mental e coerência central, podendo as alterações de microbiota possuírem uma relação de forma bidirecional entre essas alterações cognitivas e a condição de disbiose, possivelmente através do eixo microbiota cérebro-intestinal²⁹.

Estudos indicam que ambos os transtornos compartilham deficiências cognitivas, apresentando hipóteses associativas entre AN e TEA. As deficiências nesses transtornos são observadas através de comportamentos como rigidez extrema, semelhanças nas habilidades de empatia, funções executivas e coerência central; levando-se em consideração também, fatores ambientais que desencadeiam uma suscetibilidade genética^{10,34}.

Um estudo de Zhou et al., 2018, aponta associações entre os transtornos citados por meio de endofenótipo, identificado por sobreposições nos perfis cognitivos e de temperamento encontrados em pacientes com AN e TEA. Os autores indicam que os fenótipos podem ser classificados em perfis, sendo eles o perfil neurocognitivo e perfil de temperamento, auxiliando dessa forma, em uma categorização sistemática para novos estudos sobre o comportamento sobrepostos nos transtornos.

Com todas as análises, Zhou et al., 2018, definiram o endofenótipo neurocognitivo com base em 3 domínios alterados: flexibilidade mental prejudicada evidenciada por deficiências de mudança de conjunto de atenção, coerência central disfuncional e alterações de empatia e teoria da mente. Eles também definiram um endofenótipo de temperamento, baseado em 5 aspectos, refletindo o fenótipo clínico

das doenças: perfeccionismo, impulsividade, obsessão, baixa autorregulação e alta afetividade negativa³⁵. As semelhanças parecem ser explicadas pela morfologia cerebral alterada da substância cinzenta³⁶ e por determinantes genéticos que podem constituir outra parte do endofenótipo.

Ressalta-se que Zhou et al., 2018, em sua revisão de literatura, evidenciaram através de endofenótipos neurocognitivos, que pacientes com AN e TEA possuem evidências que apoiam o conceito de que existe uma ligação entre as patologias, não sendo os endofenótipos específicos de cada doença, podendo assim, indivíduos com AN e indivíduos com TEA serem afetados de maneira semelhantes^{35,37,38}.

Apesar da natureza independente dos endofenótipos neurocognitivos identificados em AN e TEA, como: dificuldade de mudança de conjunto, coerência central fraca e déficits na teoria da mente e empatia com os outros, os autores levantam a hipótese que esses endofenótipos neurocognitivos e os transtornos são independentemente induzidos por um conjunto comum de genes. Diante disso, variantes genéticas podem afetar independentemente as variações desses componentes do endofenótipo neurocognitivo, bem como os transtornos presentes no estudo. Dessa forma, os endofenótipos neurocognitivos não são indicadores causais para o desenvolvimento de AN e TEA, porém podem ser utilizados como índices que sinalizam o efeito de genes sobre AN e TEA, aumentando a probabilidade de exibição dos fenótipos de comportamento compartilhados entre AN e TEA, como por exemplo, comportamentos alimentares desordenados e as características principais e associadas do TEA³⁵.

Entretanto, de acordo com a revisão de Zhou et al., 2018, não há demonstração que os endofenótipos de temperamento existem independentemente de AN e TEA. Dessa forma, postula-se que os endofenótipos de temperamento sobrepostos, como por exemplo o perfeccionismo, alta afetividade negativa, impulsividade, obsessão e baixo esforço de controle, constituem em marcadores de estado que dependem do status de AN e TEA³⁵. Ainda neste sentido, estudos trazem que os endofenótipos de temperamento compartilhado sejam as características subjacentes de AN e TEA, podendo ser induzidas e moderadas pela

interação entre genes e vários fatores ambientais, como por exemplo, ambiente educacional ou social adverso³⁹, estilos parentais negativos ou atitudes parentais⁴⁰.

Em vista da dificuldade de identificar os genes que afetam a suscetibilidade à AN e TEA, levanta-se a hipótese de que os tratamentos para indivíduos com AN que exibem comportamentos típicos de TEA e indivíduos com TEA que apresentam sintomas anoréxicos devem visar os fatores ambientais que podem precipitar os endofenótipos mediadores sobrepostos de AN e TEA^{35,41}.

O TEA E A AN NA PRÁTICA CLÍNICA

A AN e o TEA têm apresentado uma comorbidade relativamente comum com um mau prognóstico e com baixa resposta ao tratamento quando comparados a ocorrência de cada um dos transtornos individualmente. Apesar disso, o tratamento dessas duas condições, em conjunto, ainda é pouco compreendido, fazendo com que muitos profissionais da saúde se sintam pouco confiantes e relatem falta de experiência diante dessa situação⁴².

Dessa forma, foi desenvolvido pelo *South London and Maudsley NHS Foundation Trust Eating Disorder Service* o protocolo PEACE (*Pathway for Eating disorders and Autism developed from Clinical Experience*)⁴³ que consiste nas seguintes medidas a serem tomadas:

- Treinamento: todos os membros da equipe interdisciplinar em saúde devem receber treinamento e capacitação quanto ao diagnóstico do TEA, aplicação de instrumentos diagnósticos auxiliares, quanto a relação fisiopatológica entre a AN e o TEA e em relação as diferentes apresentações clínicas do TEA, especialmente em indivíduos do sexo feminino;
- Encontros semanais e mensais com todos os membros da equipe envolvidos no tratamento do paciente, aumentando a comunicação e melhorando a adaptação individual do tratamento;
- Atenção especial as questões sensoriais (evitar que o ambiente de tratamento seja sensorialmente excessivo, priorizando cores neutras, com

redução dos estímulos acústicos e oferecer a todos os membros da equipe, treinamento sensorial ministrado por terapeutas ocupacionais);

- No acompanhamento psicológico, entrevistas motivacionais comumente utilizadas no tratamento da AN se mostraram um desafio no tratamento de pacientes com quadro associado de TEA, uma vez que o uso de perguntas abertas ou de metáforas são dificilmente aplicáveis a pessoas com pensamento concreto e literal. Assim, sugere-se técnicas de terapia de remediação cognitiva com treinamento de habilidades sociais;
- Finalmente, é fundamental o suporte aos cuidadores oferecendo-se reuniões mensais para psicoeducação, apoio e *feedback*.

CONCLUSÕES

Apesar dos diferentes métodos diagnósticos e da heterogeneidade clínica apresentada pelos grupos de pacientes, tem se encontrado cada vez mais uma frequência elevada de sintomas de TEA em pessoas com AN. Ainda não se sabe, ao certo, se esses sintomas representam condições fisiopatologicamente semelhantes, similaridades de perfil psicológico e socio-emocional ou se seriam condições completamente distintas.

Independente disso, pessoas apresentando sintomas clínicos de ambas as condições necessitam de reconhecimento e de tratamento adaptado de forma adequada.

REFERÊNCIAS

1. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5.
2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13.

3. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ.* 2021;70(11):1-16.
4. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-20.
5. Feinstein AR. The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. *J Chronic Dis.* 1970;23(7):455-68.
6. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology.* 1994;44(10 Suppl 7):S4-5.
7. Schmidt E, Mata G. Anorexia nervosa: a review. *Fractal : Revista de Psicologia.* 2008;20:387-400.
8. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med.* 2017;15(1):12.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition) [DSM-5].* 5th ed. Alington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
10. Westwood H, Tchanturia K. Autism Spectrum Disorder in Anorexia Nervosa: An Updated Literature Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(7):41.
11. Gillberg C. Are autism and anorexia nervosa related? *Br J Psychiatry.* 1983;142:428.
12. Gillberg C, Rastam M. Do some cases of anorexia nervosa reflect underlying autistic-like conditions? *Behav Neurol.* 1992;5(1):27-32.
13. Wentz E, Lacey JH, Waller G, Rastam M, Turk J, Gillberg C. Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14(8):431-7.

14. Hambrook D, Tchanturia K, Schmidt U, Russell T, Treasure J. Empathy, systemizing, and autistic traits in anorexia nervosa: a pilot study. *Br J Clin Psychol*. 2008;47(Pt 3):335-9.
15. Rhind C, Bonfioli E, Hibbs R, Goddard E, Macdonald P, Gowers S, et al. An examination of autism spectrum traits in adolescents with anorexia nervosa and their parents. *Mol Autism*. 2014;5(1):56.
16. Vagni D, Moscone D, Travaglione S, Cotugno A. Using the Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R) disentangle the heterogeneity of autistic traits in an Italian eating disorder population. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016;32:143-55.
17. Bentz M, Jepsen JRM, Pedersen T, Bulik CM, Pedersen L, Pagsberg AK, et al. Impairment of Social Function in Young Females With Recent-Onset Anorexia Nervosa and Recovered Individuals. *J Adolesc Health*. 2017;60(1):23-32.
18. Postorino V, Scahill L, De Peppo L, Fatta LM, Zanna V, Castiglioni MC, et al. Investigation of Autism Spectrum Disorder and Autistic Traits in an Adolescent Sample with Anorexia Nervosa. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(4):1051-61.
19. Westwood H, Mandy W, Tchanturia K. Clinical evaluation of autistic symptoms in women with anorexia nervosa. *Mol Autism*. 2017;8:12.
20. Rastam M. Eating disturbances in autism spectrum disorders with focus on adolescent and adult years. 2007;5.
21. Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, Mammel KA, Katzman DK, Rome ES, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a "new disorder" in DSM-5. *J Adolesc Health*. 2014;55(1):49-52.
22. Bourne L, Bryant-Waugh R, Cook J, Mandy W. Avoidant/restrictive food intake disorder: A systematic scoping review of the current literature. *Psychiatry Res*. 2020;288:112961.

23. Smile S, Raffaele C, Perlin R. Re-imagining the physicians' role in the assessment of feeding challenges in children with autism spectrum disorder. *Paediatr Child Health*. 2021;26(2):e73-e7.
24. Norris ML, Robinson A, Obeid N, Harrison M, Spettigue W, Henderson K. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: a descriptive study. *Int J Eat Disord*. 2014;47(5):495-9.
25. Kalyva E. Comparison of eating attitudes between adolescent girls with and without Asperger syndrome: daughters' and mothers' reports. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):480-6.
26. Himmerich H, Treasure J. Psychopharmacological advances in eating disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(1):95-108.
27. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-55.
28. Kang DW, Ilhan ZE, Isern NG, Hoyt DW, Howsmon DP, Shaffer M, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018;49:121-31.
29. Gabriel T, Paul S, Berger A, Massoubre C. Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorders: Future Hopes Linked to Mucosal Immunity. *Neuroimmunomodulation*. 2019;26(6):265-75.
30. Hedman A, Breithaupt L, Hubel C, Thornton LM, Tillander A, Norring C, et al. Bidirectional relationship between eating disorders and autoimmune diseases. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(7):803-12.
31. Mack I, Penders J, Cook J, Dugmore J, Mazurak N, Enck P. Is the Impact of Starvation on the Gut Microbiota Specific or Unspecific to Anorexia Nervosa? A Narrative Review Based on a Systematic Literature Search. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1131-49.
32. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(1):24-8.

33. Mack I, Cuntz U, Gramer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016;6:26752.
34. Oldershaw A, Treasure J, Hambrook D, Tchanturia K, Schmidt U. Is anorexia nervosa a version of autism spectrum disorders? *Eur Eat Disord Rev.* 2011;19(6):462-74.
35. Zhou ZC, McAdam DB, Donnelly DR. Endophenotypes: A conceptual link between anorexia nervosa and autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* 2018;82:153-65.
36. Bjornsdotter M, Davidovic M, Karjalainen L, Starck G, Olausson H, Wentz E. Grey matter correlates of autistic traits in women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* 2018;43(2):79-86.
37. Holtkamp K, Muller B, Heussen N, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B. Depression, anxiety, and obsessionality in long-term recovered patients with adolescent-onset anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14(2):106-10.
38. Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry.* 2005;162(12):2269-75.
39. Derguy C, M'Bailara K, Michel G, Roux S, Bouvard M. The Need for an Ecological Approach to Parental Stress in Autism Spectrum Disorders: The Combined Role of Individual and Environmental Factors. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(6):1895-905.
40. Bates JE, Pettit GS, Dodge KA, Ridge B. Interaction of temperamental resistance to control and restrictive parenting in the development of externalizing behavior. *Dev Psychol.* 1998;34(5):982-95.
41. Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med.* 2007;37(2):163-80.

42. Kinnaird E, Norton C, Tchanturia K. Clinicians' views on working with anorexia nervosa and autism spectrum disorder comorbidity: a qualitative study. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):292.
43. Tchanturia K, Dandil Y, Li Z, Smith K, Leslie M, Byford S. A novel approach for autism spectrum condition patients with eating disorders: Analysis of treatment cost-savings. *Eur Eat Disord Rev*. 2021;29(3):514-8.