



## A relação entre a microbiota intestinal e o Transtorno do Espectro Autista

The relationship between intestinal microbiota and Autism Spectrum Disorder

La relación entre la microbiota intestinal y el Trastorno del Espectro Autista

Marcela O'hara Xavier de Vasconcelos Vaidello<sup>1</sup>, Nicole Araújo Mendes Almeida<sup>2</sup>, Samyra Giarola Cecílio<sup>3</sup>, Larissa Mirelle de Oliveira Pereira<sup>4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Vários estudos apontam uma correlação da comunicação bidirecional entre microbiota intestinal e sistema nervoso central associado a transtornos cognitivos e neurodegenerativos e sintomas intestinais. Nesse sentido, o presente estudo visa analisar, por meio de revisão integrativa, os trabalhos que avaliam se há relação entre microbiota intestinal e o transtorno do espectro autista. **Métodos:** Para construir a metodologia, foram consultados dois bancos de dados de conteúdo médico-científico: PubMed e Lilacs. A pesquisa abrangeu artigos em inglês publicados entre 2014 e 2024, com foco em artigos primários. Um total de 149 artigos foram encontrados, dos quais 134 foram excluídos por não se adequarem ao tema proposto, resultando em 13 artigos para análise. **Resultados:** Durante o desenvolvimento do trabalho, observou-se que a interação do eixo intestino-cérebro exerce uma forte influência na microbiota intestinal de indivíduos no espectro do autismo, podendo levar ao desequilíbrio desse microbioma. **Considerações finais:** Foi constatada uma importante influência causal do eixo bidirecional cérebro-intestino-microbiota na etiologia e agravamento das manifestações clínicas do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal e a fatores gastrointestinais de origem idiopática.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal, Eixo intestino-cérebro, Transtorno do Espectro Autista.

### ABSTRACT

**Objective:** Several studies point to a shine of bidirectional communication between intestinal microbiota and the central nervous system associated with cognitive and neurodegenerative disorders and intestinal symptoms. In this sense, the present study aims to analyze, through an integrative review, the works that evaluate whether there is a relationship between the intestinal microbiota and autism spectrum disorder. **Methods:** To build a methodology, two databases of medical-scientific content were consulted: PubMed and Lilacs. The search covered articles in English published between 2014 and 2024, focusing on primary articles. A total of 149 articles were found, of which 134 were excluded because they did not fit the proposed theme, resulting in 13 articles for analysis. **Results:** During the development of the work, it was found that the interaction of the gut-brain axis has a strong influence on the intestinal microbiota of individuals on the autism spectrum, which can lead to an imbalance in this microbiome. **Final considerations:** An important causal influence of the bidirectional brain-intestine-microbiota axis was found in the etiology and worsening of clinical manifestations of Autism Spectrum Disorder due to intestinal dysbiosis and gastrointestinal factors of idiopathic origin.

**Keywords:** Intestinal microbiota, Gut-brain axis, Autism Spectrum Disorder.

<sup>1</sup> Centro Universitário Tancredo de Almeida Neves, Ouro Verde de Minas - MG.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei - MG.

<sup>3</sup> Centro Universitário Tancredo de Almeida Neves, São João Del-Rei – MG.

## RESUMEN

**Objetivo:** Varios estudios apuntan a una correlación de la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central asociada con trastornos cognitivos, neurodegenerativos y síntomas intestinales. En este sentido, el presente estudio pretende analizar, a través de una revisión integradora, los trabajos que evalúan si existe relación entre la microbiota intestinal y el trastorno del espectro autista. **Métodos:** Para construir la metodología se consultaron dos bases de datos de contenido médico-científico: PubMed y Lilacs. La búsqueda abarcó artículos en inglés publicados entre 2014 y 2024, centrándose en artículos primarios. Se encontraron un total de 149 artículos, de los cuales 134 fueron excluidos por no ajustarse a la temática propuesta, resultando 13 artículos para análisis. **Resultados:** Durante el desarrollo del trabajo se observó que la interacción del eje intestino-cerebro tiene una fuerte influencia en la microbiota intestinal de individuos en el espectro del autismo, lo que puede conducir a un desequilibrio en este microbioma. **Consideraciones finales:** Se encontró una importante influencia causal del eje bidireccional cerebro-intestino-microbiota en la etiología y empeoramiento de las manifestaciones clínicas del Trastorno del Espectro Autista debido a disbiosis intestinal y factores gastrointestinales de origen idiopático.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal, Eje intestino-cerebro, Trastorno del Espectro Autista.

## INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos comensais e mutualistas que habitam o trato gastrointestinal humano e que, em condições normais, não causam doenças (KIM CS, et al., 2020). A sua composição é diversificada por bactérias e outros microrganismos. Neste sentido, estima-se que cerca de 3-40 espécies de bactérias gram-positivas e gram-negativas façam parte do microbioma, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, Bacteroides, estando a maior parte presente na região do cólon (GOMES DSA, et al., 2019).

Tal relação mutualista começa com o início da vida, sendo influenciada por diversos fatores, internos e externos, como: via de parto (normal ou cesárea), tipo de leite recebido, introdução alimentar e alimentos ingeridos ao longo da vida, fatores ambientais, uso de medicamentos como antibióticos, uso de probióticos e prebióticos, fatores genéticos, idade, dentre outros (GANAL-VONARBURG SC, et al., 2019). Alguns desses fatores podem alterar a homeostase da microbiota e desencadear um quadro de disbiose, um dos exemplos mais comuns é a dieta rica em gorduras e pobre em fibras que está associada a alterações na microbiota intestinal devido a diminuição de bactérias consideradas benéficas e o aumento das bactérias prejudiciais, as quais desencadeiam diversas alterações (VARGAS ACCO, et al., 2010).

Uma vez que a disbiose ocorre, sabe-se que ela pode gerar um desequilíbrio imunológico e metabólico, pois o microbioma atua na promoção da proteção contra patógenos, na maturação do tecido linfóide associado ao intestino, assim como sintetiza vitaminas e influencia o processo digestivo ao cooperar para a manutenção da integridade da barreira intestinal (MEIJER K, et al., 2010), promove o aumento da proliferação de patógenos devido à redução da diversidade microbiana, alteração que pode suscitar em outros tipos de desordens imunológicas, bem como contribui no mecanismo fisiopatológico de desregulação neuroendócrina (VARGAS ACCO, et al., 2021).

No que tange à alteração neuroendócrina, vários estudos recentes apontam que a relação do eixo intestino-cérebro ocorre via sistema nervoso autônomo, pela via colinérgica aferente e eferente, de modo que não ocorre apenas o envio de informações do cérebro para a regulação do intestino, mas há também o retorno de informações do intestino para o cérebro (GIAU V, et al., 2018). Ou seja, as substâncias liberadas no intestino, como toxinas e mediadores resultantes de alterações da microbiota, podem ser sinalizadas através do nervo vago e atuarem sobre o sistema nervoso central (SNC) (GOMES DSA, et al., 2019).

Nessa seara, há vários estudos que comprovam que a microbiota intestinal e sua composição estão conectadas ao desenvolvimento de patologias do SNC e podem contribuir, também, para a prevenção de patologias (MCKENA CF, et al., 2021). Além disso, algumas revisões de literatura demonstram que a influência de metabólitos secretados pela microbiota no cérebro afetam diretamente a capacidade cognitiva, podendo ter relação com doenças como: distúrbios cerebrais, fragilidade cognitiva, Alzheimer, depressão, dentre outras (PARK C, et al., 2018).

Nesse contexto, foi comprovado pela ciência que as patologias têm relação com o eixo cérebro-intestino devido à modulação da microbiota, a qual apresenta efeito positivo na neuroplasticidade, regulando neurotransmissores e barreiras vasculares através do sistema imunológico, endócrino e os metabólitos bacterianos (SANCTUARY MR, et al., 2019)

Com base no exposto até aqui, surge, então, o questionamento: a microbiota tem alguma influência no grau do espectro autista? Sabe-se, como mencionado anteriormente, que o Transtorno do Espectro Autista (TEA) diz respeito a uma disfunção neurológica que gera alterações na cognição, comunicação e relação social, mas também há relatos de alterações no trato digestivo, como diarreia e constipação frequentes (KIM CS, et al., 2020). Estas alterações teriam relação com os metabólitos gerados pela microbiota intestinal?

Em 1988, foi sugerido pela primeira vez que a neurotoxina da bactéria *Clostridium tetani* pode estar envolvida na patogênese do TEA (BOLTE ER, et al. 1998), ascendendo pelo nervo vago do trato intestinal até o SNC. O TEA é uma condição neurodesenvolvimental complexa que afeta o desenvolvimento social, comunicativo e cognitivo. Os principais sintomas são a diminuição do contato visual, resposta reduzida, falta de referência social, limitação na comunicação verbal e comportamentos inadequados. Além disso, interesses restritos e padrões de comportamento inflexíveis são comuns. Essas características afetam a interação social, desempenho acadêmico e profissional, podendo dificultar a independência e sobrecarregar famílias e a sociedade (ZWAIGENBAUM L, et al., 2015).

O diagnóstico geralmente é feito na infância, com sintomas aparecendo nos primeiros anos de vida. Nos últimos anos, houve um aumento significativo na sua incidência, levando a investimentos consideráveis em pesquisas sobre o tema. Nessa perspectiva, o interesse do presente trabalho neste tópico surge da crescente incidência do TEA, mas também das comuns manifestações gastrointestinais em indivíduos com o transtorno. E, embora as queixas gastrointestinais (GI) sejam uma preocupação frequentemente relatada pelos pais e causem impactos significativos na saúde, desenvolvimento social e educacional, este tópico ainda não é considerado rotineiramente nas avaliações de TEA.

Ademais, por mais que haja relativa abundância de pesquisas sobre o tema, o futuro estudo desta área parece muito promissor. Logo, este trabalho propõe analisar tal temática com a expectativa de que quanto mais produção científica houver nesse sentido, maior é a possibilidade que sejam desenvolvidas terapias que envolvam o microbioma como uma opção segura e eficaz para o tratamento deste transtorno.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. O objetivo do presente artigo é contribuir nas informações sobre a fisiopatogenia e o tratamento no que diz respeito ao TEA. Dois bancos de dados de conteúdo médico-científico foram abordados durante a pesquisa: PubMed e Lilacs, de onde foram extraídos os artigos potencialmente relevantes para a pesquisa, no idioma inglês, no período que compreende os anos 2014 a 2024.

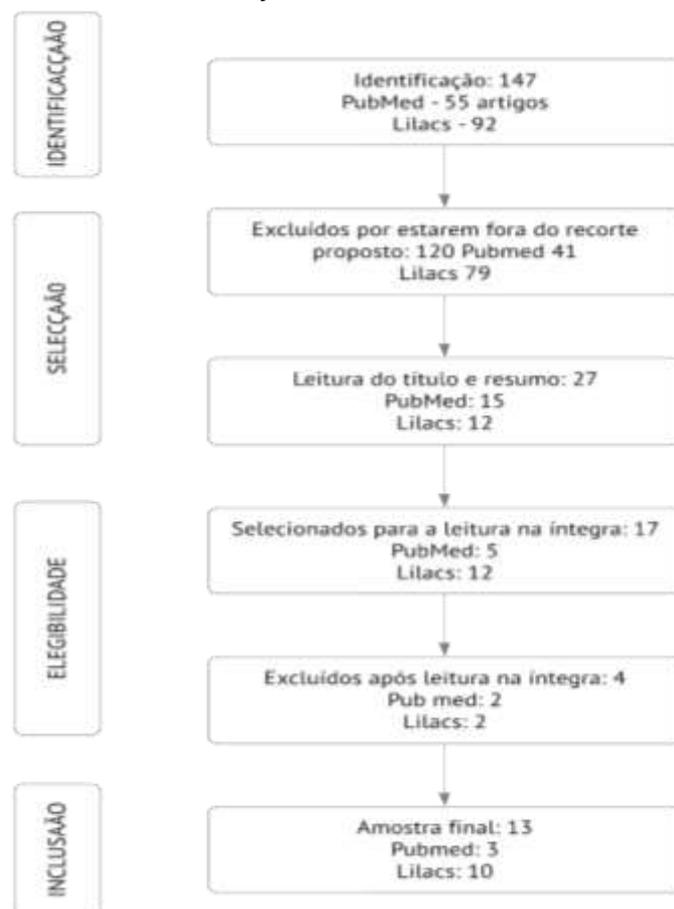
### Fontes de dados

Para a estratégia de busca, foi utilizada a seguinte expressão "relationship between the microbiota and autism spectrum disorder" e "microbiota and autism spectrum disorder"; tendo entre elas, o operador booleano AND. Os títulos e resumos examinados quanto aos temas e datas de publicação, considerados potencialmente relevantes, foram obtidas.

### Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos na língua inglesa que apresentassem resultados referentes ao transtorno do espectro autista e sua relação com a microbiota intestinal. Os demais critérios de inclusão foram: data de publicação entre os anos 2014 e 2024. Foram excluídos estudos anteriores ao ano de 2014 e aqueles que não são artigos primários. Ademais, não foram incluídos os trabalhos com a ênfase apenas na microbiota intestinal ou apenas no TEA, sem que houvesse uma relação entre ambos. Segue abaixo o fluxograma do processo de sumarização da coleta de dados:

**Quadro 1-** Sumarização da coleta de dados.



Fonte: Vaidello MOXV, et al., 2025.

## Análise de dados

A análise e discussão acerca das distinções e concordâncias dos artigos selecionados foram feitas de acordo com suas conclusões e dados. Nesse sentido, foi realizada uma leitura analítica para ordenar as informações, contidas nas fontes, de forma que estas possibilitaram a obtenção de respostas às questões do tema. Em seguida, foi desenvolvida a leitura interpretativa do material selecionado com o objetivo de relacionar o que cada autor afirma sobre o assunto. Para a análise e interpretação, os dados foram obtidos pela leitura dos artigos; tal como foram comparados e discutidos sobre a relevância que teriam neste artigo e como contribuíram para a obtenção de respostas.

## RESULTADOS

Em ambos os bancos de pesquisa com as expressões "relationship between the microbiota and autism spectrum disorder" e "microbiota and autism spectrum disorder", foram encontrados um total de 147 artigos. Após isso, foi realizada a leitura dos títulos e resumos destes artigos potencialmente relevantes, onde 120 artigos foram excluídos de acordo com o critério de inclusão e exclusão. Na etapa seguinte, foi realizada a leitura dos títulos e resumos e 17 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra. Após a leitura dos artigos completos para verificar se realmente estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão, restou uma amostra final de 13 artigos.

Com a análise do tipo de publicação, verificou-se que todos os artigos foram publicados em revistas e sites internacionais, tendo em vista a escassez das publicações nacionais sobre o tema. Analisando os períodos de publicação, foi observado que a moda de ano das publicações foi no ano de 2019 (quando 3 dos 13 artigos foram publicados). As demais publicações foram datadas dos anos de: 2015, 2016, 2020, 2021, 2022 e 2024.

No **Quadro 2** estão apresentados os artigos, descritos segundo seus respectivos títulos, autores(as), revista, ano de publicação, local do estudo e o nível de evidência.

**Quadro 2** - Descrição dos estudos selecionados em título, autor, revista (com o ano de publicação), local de estudo e o nível de evidência.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	Alshammarl, M. K., et. al. (2020)	Estudo observacional. Foram analisadas 114 amostras fecais de crianças com TEA e controles saudáveis, agrupadas por sintomas gastrointestinais. Concluiu-se que a alta incidência de <i>Clostridium perfringens</i> e seu gene de toxina, Cpb2, estão associados a complicações gastrointestinais no transtorno em estudo, embora o papel específico desses elementos ainda não esteja claro. Os isolados de <i>C. perfringens</i> do grupo TEA mostraram maior resistência à clindamicina, mas ambos os grupos foram suscetíveis à penicilina. Ademais, apontaram que crianças com TEA têm quatro vezes mais chances de apresentar complicações gastrointestinais em comparação com as crianças saudáveis.
2	Carissimi, C., et. al. (2019)	Estudo observacional. A pesquisa realizou uma análise chamada metagenômica do microbioma intestinal em 16 pacientes com TEA e sete crianças do grupo controle. Os resultados mostraram que houve uma diminuição significativa na diversidade de bactérias no grupo com TEA. Os pesquisadores sugeriram que a diminuição na quantidade de <i>E. coli</i> poderia influenciar como o corpo processa uma substância chamada propionato, no contexto do TEA. Além disso, eles observaram que as crianças com o transtorno apresentavam sinais de inflamação em seus sistemas periféricos. Essas descobertas sugerem uma possível ligação entre o microbioma intestinal, o metabolismo de substâncias como o propionato e a inflamação periférica nas crianças com TEA.
3	Chang, X., et. al. (2024)	Estudo controlado não randomizado. Analisou 30 crianças com TEA e 30 crianças neurotípicas foram recrutadas e submetidas a exames neurológicos, físicos e comportamentais, além de coleta de fezes para análise da microbiota intestinal. Os resultados mostraram que as crianças com o transtorno apresentavam diferenças na composição da microbiota em comparação com as crianças neurotípicas. Por exemplo, houve uma maior diversidade na microbiota intestinal das crianças neurotípicas em comparação com as crianças com TEA. Por outro lado, algumas famílias bacterianas, como <i>Veillonellaceae</i> e <i>Rumminococcaceae</i> , foram mais abundantes no grupo TEA e observaram diferenças nas vias metabólicas envolvidas entre os dois grupos. No entanto, os pesquisadores destacaram que não está claro se as diferenças na microbiota intestinal estão diretamente relacionadas ao TEA ou se são uma consequência do transtorno.
4	Jendraszak, M. (2021)	Ensaio clínico controlado. Examinaram a composição dos microrganismos intestinais em crianças com TEA em comparação com aquelas sem o transtorno. Embora tenham sido encontradas algumas diferenças, não ficou claro se essa composição intestinal influencia diretamente o desenvolvimento do TEA. Apesar disso, sugere-se que certas mudanças na microbiota intestinal podem agravar problemas gastrointestinais em crianças autistas. Portanto, uma análise detalhada da microbiota intestinal, combinada com uma dieta específica e suplementos probióticos/prebióticos foi sugerido para ajudar a aliviar os sintomas gastrointestinais e melhorar a qualidade de vida das crianças com TEA.
5	Kong, X. J., et. al (2021)	Ensaio clínico controlado. Analisaram 35 pacientes com TEA, divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu placebo e outro um suplemento probiótico com ocitocina. Os resultados mostraram melhorias nos sintomas comportamentais e no funcionamento global nos pacientes que receberam a combinação de tratamentos. Além disso, relatam que houve melhorias no microbioma intestinal desses pacientes. No entanto, também afirmam que mais estudos são necessários para entender completamente os efeitos sinérgicos desses tratamentos.
6	Penn, A.H., et. al (2016)	Estudo de coorte. A pesquisa foi sobre lactentes irmãos de crianças com TEA, para avaliar se estes apresentavam maior prevalência de queixas GI e avaliar se tal dado estaria relacionado à dieta, assim como à idade de desmame do leite materno. A

N	Autores (Ano)	Principais achados
		pesquisa constatou uma maior incidência de sintomas gastrointestinais em bebês de alto risco para o TEA. Atrasar o desmame e oferecer exclusivamente leite materno foram associados a uma menor prevalência desses sintomas em bebês de alto risco, sugerindo um efeito protetor do leite materno no desenvolvimento do trato gastrointestinal.
7	Sancturay, M. R., et. al. (2019)	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado de tratamento combinado, o qual avaliou pacientes entre dois e 11 anos com diagnóstico de TEA que tinham sintomas GI. O desfecho encontrado foi que o probiótico <i>Bifidobacterium longum</i> subespécie <i>infantis</i> fortaleceu a barreira intestinal e reduziu a expressão de genes inflamatórios nas células do intestino. O colostro bovino, apesar de conter poucos oligossacarídeos do leite que favorecem o crescimento dessa bactéria, é rico em proteínas imunológicas que podem modular a microbiota e o sistema imunológico. Embora todos os participantes tenham experimentado alguma melhora nos sintomas gastrointestinais com os tratamentos estudados, as conclusões são limitadas devido ao tamanho pequeno da amostra e à variação dos sintomas entre os participantes.
8	Son JS, et. al (2015)	Estudo observacional. Foi recrutado famílias para preencher questionários de saúde, relatar sintomas gastrointestinais, completar avaliações comportamentais e manter diários alimentares. As amostras fecais foram coletadas após um mês sem probióticos ou antibióticos e não houve diferença na ingestão de macronutrientes. Nesse sentido, vinte e cinco crianças com TEA e 13 irmãos sem o transtorno tiveram pelo menos um sintoma GI, sendo que a constipação funcional foi mais comum no TEA. Pontuações da Lista de Verificação de Comportamento Infantil foram mais altas em irmãos sem o transtorno e com sintomas GI e em crianças com TEA em comparação com aqueles sem sintomatologia. Os escores de gravidade do TEA não diferiram entre grupos e não foram encontradas diferenças significativas na diversidade ou composição microbiana geral.
9	Tomova, A., et. al. (2015)	Estudo de coorte. Examinaram a microfibras intestinal antes e após terapia probiótica de dez crianças com TEA e de seus nove irmãos, assim como com um grupo de dez crianças neurotípicas. A microbiota intestinal de crianças com autismo apresentou alterações significativas, incluindo uma diminuição na relação <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> , um aumento na quantidade de <i>Lactobacillus spp.</i> e uma tendência para níveis elevados de <i>Desulfovibrio spp.</i> Essas mudanças estavam correlacionadas com a gravidade dos sintomas autistas e da disfunção gastrointestinal. Observaram que a suplementação com probióticos ajudou a normalizar essas alterações, mas não houve correlação entre os níveis plasmáticos de certos hormônios e a composição da microbiota. A diversidade bacteriana foi maior em crianças autistas, embora algumas espécies específicas, como <i>Akkermansia muciniphila</i> e <i>Bifidobacterium spp.</i> , estivessem reduzidas.
10	Wan, Y. et. al. (2024)	Estudo de coorte. Examinou como a interação entre os vírus intestinais e as bactérias intestinais pode influenciar as crianças com TEA. Ao caracterizar a comunidade viral intestinal, especialmente os fagos (vírus que infectam bactérias), e entender sua composição e funções no TEA, buscou-se entender melhor as mudanças no microbioma intestinal relacionadas ao transtorno. Demonstrou-se por meio dessa pesquisa um aumento dos fagos de <i>Clostridium</i> no intestino dessas crianças, o que pode influenciar a progressão do TEA. Não foram encontradas diferenças entre as crianças com TEA e as neurotípicas em relação ao IMC, dieta ou sintomas gastrointestinais. Nesse sentido, interações entre vírus intestinais foram diferentes entre os grupos, com certos fagos desempenhando um papel importante na disbiose intestinal em crianças com TEA (29). Tal pesquisa também defende que é necessário mais estudos para compreender melhor essas interações e seu papel no transtorno supramencionado.
11	Wang, M., et. al. (2019)	Estudo de coorte. A pesquisa examinou amostras de fezes de 43 crianças com TEA, das quais 19 apresentavam GI, enquanto 24 não tinham, e 31 crianças em desenvolvimento neurotípico pareadas por sexo e idade. Os resultados indicaram alterações na composição de metabólitos intestinais em crianças com o transtorno, associadas a níveis anormais de IgA intestinal e mudanças na microbiota intestinal.

N	Autores (Ano)	Principais achados
		Essas descobertas sugerem possíveis anormalidades na imunidade intestinal deste grupo. Além disso, 34 metabólitos intestinais foram identificados como possíveis biomarcadores do TEA, e suas alterações podem contribuir para distúrbios na imunidade intestinal e/ou na homeostase dessas crianças. Apesar de tais achados sugestivos, os pesquisadores propõem que uma investigação mais detalhada desses metabólitos seja realizada a fim de aprimorar o entendimento da origem do TEA.
12	Xie, X., et. al. (2022)	Estudo observacional. Este estudo recrutou 1.118 participantes na China, incluindo 957 crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e 161 crianças saudáveis. As crianças com TEA foram diagnosticadas de acordo com critérios específicos e não tinham outras condições médicas graves, enquanto o grupo controle consistia em crianças sem condições psiquiátricas. A análise das amostras de fezes revelou diferenças significativas na composição da microbiota intestinal entre os grupos, com crianças com TEA apresentando proporções diferentes de certas bactérias. Após análise, observaram que no nível do filo, as proporções relativas de <i>Actinobacteria</i> e <i>Proteobacteria</i> no grupo de pacientes foram consideravelmente maiores em comparação com as do grupo de controle. A proporção relativa do gênero <i>Escherichia-Shigella</i> no grupo de pacientes foi significativamente mais alta do que no grupo de controle, enquanto a proporção relativa de <i>Blautia</i> e <i>Lachnospiraceae</i> não classificados no grupo de controle foi maior do que no grupo de pacientes. Além disso, a análise indicou que crianças com TEA podem apresentar perturbações em vias funcionais, como metabolismo de aminoácidos, metabolismo de cofatores e vitaminas, bem como na via de sinalização da proteína quinase ativada por AMP. Nessa perspectiva, o estudo sugere que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel no TEA, potencialmente servindo como biomarcador para diagnóstico e tratamento precoce.
13	Zhang, L., et. al. (2022)	Ensaio clínico controlado. Avaliou um total de 160 crianças com TEA, as quais foram divididas em grupos de placebo e probióticos de acordo com a gravidade dos sintomas. O grupo probiótico recebeu suplementos por três meses, enquanto o grupo controle recebeu placebo, além da terapia usual. Todos foram avaliados antes, durante e após o tratamento. Os probióticos foram investigados quanto ao seu potencial impacto na imunidade, inflamação, metabolismo e metagenoma. Também foi observado que os probióticos têm potencial terapêutico, regulando mudanças nas células imunes e no comportamento emocional.

Fonte: Vaidello MOXV, et. al., 2025.

## DISCUSSÃO

Nossas análises mostram que a microbiota tem algum nível de influência no grau do espectro autista. Além da maior incidência de sintomas GI nestes grupos se comparados às crianças neurotípicas, observou-se outras alterações. Há que se considerar, diante dos resultados evidenciados, que, com o avanço das pesquisas, foram encontradas evidências de que são altas as porcentagens de crianças com queixas GI e que existe um componente hereditário intestinal ligado à junção estreita, a qual regula a permeabilidade do intestino, controlando o fluxo de substâncias entre as células e prevenindo vazamentos de materiais patogênicos para o corpo.

Somado a isto, há o desequilíbrio na composição de bactérias no intestino que foi comprovada nesses estudos. Há tanto no aumento de bactérias presentes em neurotípicos, como também a diminuição de outras. Nesse sentido, faz-se necessário salientar que não houve uma homogeneidade dos resultados encontrados na pesquisa. Ou seja, observa-se que foram encontradas bactérias distintas em cada estudo, repetindo-se apenas o aumento *Lactobacillus* em dois deles. Sabe-se que o *Lactobacillus*; este aumento - se excessivo - pode causar sintomas como gases, inchaço abdominal, diarreia e desconforto abdominal, embora em equilíbrio ela atue como probiótico (SOUSA L, 2017)

Por outro lado, há relato do aumento de *Clostridium perfringens*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Escherichia-Shigella*, *Veillonellaceae* e *Ruminococcaceae*, bem como a diminuição de *Bacteroides/Firmicutes*, *E. Coli*, *Deinococcus* e *Holophagae* em pacientes com TEA. *Clostridium perfringens*

está associada a doenças transmitidas em alimentos humanos. É uma bactéria com capacidade de produzir toxinas que podem resultar em doenças diarreicas, como a enterite (SOUSA L, 2017).

A *Actinobacteria*, por sua vez, são consideradas probióticas por auxiliarem na digestão, absorção de nutrientes e na modulação do sistema imunológico (MOREIRA, et al., 2018). Já o aumento da *Proteobacteria* pode resultar na redução de bactérias benéficas, como a *Firmicutes*, especialmente em indivíduos obesos, alterando a absorção de nutrientes e a modulação do sistema imunológico (PARK C, et al., 2018).

A presença da *Escherichia-Shigella* é indicativo de condições desequilibradas, e o seu aumento impacta negativamente a digestão, absorção de nutrientes e o sistema imunológico, podendo acarretar em sintomas como diarreia e desconforto abdominal (PARK C, et al., 2018). De modo semelhante, o aumento da *Veillonellaceae* pode levar a problemas digestivos, desconforto abdominal e impactos negativos na absorção de nutrientes, enquanto a *Ruminococcaceae* está associada a promoção de um ambiente saudável no intestino, pois pode gerar a melhora da imunidade e do funcionamento do fígado (SOUZA L, 2017).

Paralelamente, sabe-se que o *Bacteroides/Firmicutes* tem associação ao ganho de peso e à extração mais eficiente de nutrientes (MOREIRA G, et al., 2017), dessa forma, a sua diminuição excessiva acarreta - principalmente - à deficiências na absorção de nutrientes. A *E. coli*, com contrapartida, é essencial para a proteção do sistema imunológico, metabolismo e prevenção de infecções, então a sua redução aumenta a permeabilidade intestinal, comprometendo a barreira protetora do intestino e favorecendo a entrada de substâncias prejudiciais (SOUZA L, 2017).

Além disso, ela também desempenha um papel na produção de vitaminas, na digestão e na fermentação de fibras alimentares, de forma que contribui para a saúde geral do organismo (PAIXÃO LA e CASTRO FFS, 2016). Semelhantemente, a diminuição do *Deinococcus*, o qual contribui para a regulação do sistema imunológico e metabolismo, aumenta a vulnerabilidade a infecções, inflamações e outras alterações que associados à disbiose intestinal (MARTINEZ CLD, 2021). Ainda, a *Holophagae* também desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio da flora intestinal, e a sua diminuição leva a problemas inflamatórios, metabólicos e o aumento do risco de doenças GI (MARTINEZ CLD, 2021). Dentre as várias alterações supramencionadas, então, algo em comum nos estudos é a concordância de que a disbiose desenvolvida irá aumentar a permeabilidade no intestino, bem como gerar alterações bioquímicas que, devido àquela alteração, terá mais condições de gerar um processo inflamatório no eixo-intestino-cérebro.

A respeito deste eixo, é necessário mencionar que tal comunicação ocorre por meio de uma via de mão dupla. O nervo vago é uma estrutura que passa pelo tórax, conectando o sistema gastrointestinal ao cérebro. Essa conexão permite que o abdômen envie mensagens para a massa cinzenta no cérebro, e também que o cérebro envie sinais de volta (CORTESE N, et al., 2020). Em situações de estresse, por exemplo, essa comunicação pode resultar em sensações como o conhecido "frio na barriga" ou a vontade de ir ao banheiro (CORTESE N, et al., 2020).

Além do nervo vago, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial nessa conexão, influenciando a saúde e o equilíbrio do organismo. Portanto, a flora intestinal, composta por inúmeras bactérias, interage com o sistema nervoso, auxiliando na digestão, proteção contra infecções e regulação do organismo (YU Y, et al., 2021).

Nesse sentido, ainda não se sabe se a disfunção da microbiota intestinal é gerada apenas por fatores ambientais, isto é, por fatores extrínsecos à fisiopatogenia do TEA ou intrínsecos. Os achados científicos até o momento dão condições de se afirmar apenas que existe alteração do microbioma, mas de forma não homogênea entre os portadores do TEA. No que tange à ausência de homogeneidade das alterações, deve-se levar em consideração os inúmeros fatores que podem contribuir para a boa saúde do microbioma intestinal, destacando-se no grupo dentro do espectro a presença de seletividade alimentar e maior incidência de otites de outras patologias que fazem com que haja o maior uso de antibioticoterapia (BARAIBAR R, 1997).

Dessa forma, uma vez instalada a desregulação e havendo maior incidência de sintomas gastrointestinais, há também maior irritabilidade e agressividade, sintomas que podem ser associados à piora na clínica do

TEA, dado que tais pacientes possuem dificuldade na comunicação social e na expressão de sentimentos e de percepções que, embora muitas vezes tenham raízes físicas/orgânicas, passam pela compreensão subjetiva do "sentir" e, com isso, acabam expressando suas dores e desconfortos fisiológicos com comportamentos que são compreendidos como parte da clínica do TEA. Isso explicaria o fato de que, por meio das terapias mencionadas nos estudos, há melhora dos sintomas gastrointestinais e, em decorrência disto, há melhora no que fora considerado a sintomatologia de uma criança com TEA. Ademais, nenhuma alteração específica na microbiota intestinal foi verificada de forma unificada.

Dito isto, é importante ressaltar que os nossos resultados não excluem o fato de que a alteração da microbiota, as desregulações que essa disbiose gera e os seus impactos no SNC, via nervo vago, geram uma neuroinflamação que agrava o quadro já diagnosticado do TEA ou que pode estar associado à patogênese do transtorno. Porém, como mencionado em todos os artigos elucidados, ainda não há evidência suficiente que ampare o argumento de que a alteração da microbiota intestinal faça parte da gênese da fisiopatologia do TEA, principalmente devido à heterogeneidade dos fenótipos envolvidos na patologia, sendo necessários mais estudos para averiguar essa possibilidade.

Apesar disso, a proposta terapêutica é de muita valia, dado que atualmente não há tratamento específico para o TEA. O que a medicina oferta no presente momento é um tratamento sintomático e de possíveis patologias psiquiátricas que podem estar associadas, bem como o acompanhamento para o desenvolvimento de habilidades sociais - por meio de uma equipe multidisciplinar - a qual atua de forma individualizada, a depende do contexto de cada paciente. Nessa perspectiva, é necessário que seja adicionado à abordagem médica a avaliação rotineira de possíveis sintomas GI, pois já é comprovado que são predominantes dentro de uma série de outras condições que também podem estar presentes, como, por exemplo, hiperatividade, ansiedade e déficit de atenção.

Assim, tendo em vista que o número de incidência do transtorno tem aumentado em todo o mundo e que ainda há uma carência de abordagens terapêuticas eficazes, as quais visam melhorar os principais sintomas da condição, um passo importante no desenvolvimento das terapêuticas é inserir na abordagem de atendimento a avaliação individual dos problemas GI. Dessa forma, tais pacientes poderão ser beneficiados com o uso de dietas com a suplementação de probióticos, uso de prebióticos, antibioticoterapia direcionada e terapias probióticas (TMF) - as quais, como demonstrado por meio de evidências, podem melhorar a sintomatologia desses pacientes e oferecer melhor qualidade de vida.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo visou reunir as principais informações sobre a relação entre o microbioma intestinal e o TEA. As evidências sugerem que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na comunicação entre o intestino e o cérebro, conhecida como eixo intestino-cérebro. Ainda, as evidências destacam a interação complexa entre o microbioma, o intestino e o cérebro, bem como os mecanismos pelos quais o microbioma intestinal pode influenciar a origem do transtorno por meio da modulação desse eixo. Também são discutidas novas descobertas sobre terapias direcionadas ao microbioma intestinal, como o uso de prebióticos, probióticos e TMF como possíveis tratamentos inovadores para crianças com TEA que sofrem com sintomas GI. Futuras pesquisas longitudinais serão importantes neste contexto, pois podem oferecer novas visões sobre a conexão entre o desenvolvimento do TEA e a microbiota, explorando a relação de causa e efeito.

## REFERÊNCIAS

1. ALSHAMMARI MK, et al. Incidence of *Clostridium perfringens* and its toxin genes in the gut of children with autism spectrum disorder. *Anaerobe*, 2020; 102114.

2. BARAIBAR, R. Incidence and risk factors of acute otitis media in children. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1997; 3(3): S13–S22.
3. BOLTE, E. R. Autism and clostridium tetani. *Medical Hypotheses*, 1998; 21(2): 133–144.
4. BONAZ B, et. al. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, 2018; 12(49).
5. CARISSIMI C, et al. Functional analysis of gut microbiota and immunoinflammation in children with autism spectrum disorders. *Digestive and Liver Disease*, 2019; 1(10): 1366–1374.
6. CHANG X, et al. Gut microbiome and serum amino acid metabolome alterations in autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, 2024; 14(1): 4037.
7. CORTESE N, et al. The neuro-immune axis in cancer: Relevance of the peripheral nervous system to the disease. *Immunology Letters*, 2020.
8. FRANK MG, et al. Could Probiotics Be Used to Mitigate Neuroinflammation? *ACS chemical neuroscience*, 2018; 10(1): 13–15.
9. GANAL-VONARBURG SC e DUERR CU. The interaction of intestinal microbiota and innate lymphoid cells in health and disease throughout life. *Immunology*, 2019; 159(1): 39–51.
10. GIAU V, et al. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 2018; 10(11): 1765.
11. GOMES DSA, et al. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio, Brasil. *Temas em Saúde*, 2019.
12. HUANG Y, et al. Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial Reveals an Association of Nonspecific Interferon- $\gamma$  Secretion with Increased HIV-1 Infection Risk: A Cohort- Based Modeling Study. *Plos One*, 2014.
13. JENDRASZAK M, et al. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Scientific Reports*, 2021; 11(1).
14. KIM CS, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *The Journals of Gerontology*, 2020; 76(1).
15. KONG XJ, et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*, 2021; 13(5): 1552.
16. LI W, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Science China Life Sciences*, 2017; 60(11): 1223–1233.
17. MARGOLIS KG, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, 2021; 1486–1501.
18. MARTINEZ CLD. Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e doença de Alzheimer: tem alguma relação? Dissertação (pós-graduação em neurociências) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, 2021.
19. MCKENNA CF, et al. Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults: a randomized control trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2021; 320(5): 900–913.
20. MEIJER K, et al. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2010; 13(6): 715–721.
21. MEIJER K, et. al. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2010; 13(6): 715–721.
22. MOREIRA G, et. al. Obesidade, firmicutes e bacteroidetes: uma revisão da literatura. Dissertação - Centro Universitário de Brasília, 2018.
23. PAIXÃO LA e CASTRO FFS. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Dissertação - Centro Universitário de Brasília, 2016.
24. PARK C, et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018; 73: 115–124.

25. PENN AH, et al. Breast Milk Protects Against Gastrointestinal Symptoms in Infants at High Risk for Autism During Early Development. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2016; 62(2): 317–327.
26. SANCTUARY MR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLOS ONE*, 2019; 14(1): 210064.
27. SILVA JCL, et al. Microbiota Intestinal e Sistema Nervoso Central: explorando o eixo cérebro e intestino. *Revista Neurociências*, 2022; 30: 1–29.
28. SON JS, et al. Comparison of Fecal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders and Neurotypical Siblings in the Simons Simplex Collection. *PLOS ONE*, 2015; 10(10): 137725.
29. SOUZA L. *Clostridium perfringens: Uma revisão*. Dissertação (pós-graduação) - Universidade federal de minas gerais (ufmg), instituto de ciências biológicas -icb departamento de microbiologia, Belo Horizonte-Brasil, 2017.
30. TOMOVA A, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 2015; 138: 179–187.
31. VAGAS ACCO, et al. Aspectos alimentares atuais e alteração da microbiota intestinal em indivíduos com obesidade/ Current dietary aspects and altered gut microbiota in obese individuals. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(2): 5336–5352.
32. WAN Y, et al. Alterations in fecal virome and bacteriome virome interplay in children with autism spectrum disorder. *Cell Reports. Medicine*, 2024; 5(2): 101409.
33. WANG M, et al. Alteration of gut microbiota-associated epitopes in children with autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019; 75: 192–199.
34. XIE X, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 2022.
35. YU Y, et al. Microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. *Journal of Genetics and Genomics*, 2021; 48(9): 755–762.
36. ZHANG L, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PloS One*, 2022; 17(2): 263109.
37. ZWAIGENBAUM L, et al. Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. *PEDIATRICS*, 2015; 136: S10–S40.