

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Curso de Nutrição

Isabelle Julia Carvalho da Silva

**A Influência do Eixo Intestino-Microbiota-Cérebro no
Transtorno Espectro Autista**

São Paulo
2024

Isabelle Julia Carvalho da Silva

**A Influência do Eixo Intestino-Microbiota-Cérebro no
Transtorno Espectro Autista**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade de Santo Amaro como requisito
parcial para a obtenção do título Bacharel em
Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Tieko Kato

**São Paulo
2024**

S58i

Silva, Isabelle Júlia Carvalho da.

A influência do eixo intestino-microbiota-cérebro no Transtorno Espectro Autista / Isabelle Júlia Carvalho da Silva. – São Paulo, 2024.

30 p. : il., P&B.

Orientadora: Juliana Tieko Kato Lucy Tchakmakian.

TCC Graduação. (Curso Superior em Nutrição) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Eixo intestino-microbiota-cérebro. 2. Transtorno Espectro Autista. 3. Influência. I. Tchakmakian, Juliana Tieko Kato Lucy, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.89

CURSO DE NUTRIÇÃO
AValiação DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO PELO
ORIENTADOR

Aluno: _____ RA: _____

Orientador: _____

CRITÉRIOS	PONTOS OBTIDOS
Quanto aos aspectos formais	
Redação conforme normas de apresentação de trabalho científico (0,5)	
Domínio das habilidades que envolvem a escrita (linguagem, clareza e objetividade) (1,0)	
Utilização de terminologia científica profissional (0,5)	
Quanto ao conteúdo do projeto/TCC	
Relevância da temática abordada (0,5)	
Planejamento metodológico (coerência entre a problematização, temáticas abordadas, procedimentos metodológicos e bibliografias) (1,0)	
Domínio de conhecimentos científicos (1,0)	
Fontes bibliográficas atualizadas (0,5)	
Quanto às orientações	
Interesse do aluno em aprofundar conhecimentos relativos à temática do TCC (1,0)	
Assiduidade e pontualidade (1,0)	
Entrega dos materiais no prazo combinado (1,0)	
Nota Final	

Assinatura do Orientador: _____

**CURSO DE NUTRIÇÃO
BANCA EXAMINADORA DO TCC
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 1: _____

APRESENTAÇÃO DIDÁTICA	PONTOS OBTIDOS
A. Introdução	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) (0,2)	
B. Desenvolvimento – habilidades técnicas	
2. Domínio do assunto (0,2)	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica (0,2)	
4. Fala de forma fluente – dicção clara (0,2)	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente (0,2)	
8. Cita autores (0,2)	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo (0,2)	
C. Recursos audiovisuais	
10. Utilização adequada do banner (0,2)	
D. Conclusão	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) (0,2)	
12. Capacidade de debater (0,2)	
Nota Final	

Assinatura do avaliador 1: _____

**CURSO DE NUTRIÇÃO
BANCA EXAMINADORA DO TCC
AVALIAÇÃO ORAL**

Avaliador 2: _____

APRESENTAÇÃO DIDÁTICA	PONTOS OBTIDOS
A. Introdução	
1. A introdução é clara e oferece uma visão geral do trabalho (ideias principais, objetivos e relevância do assunto) (0,2)	
B. Desenvolvimento – habilidades técnicas	
2. Domínio do assunto (0,2)	
3. Fala dirigindo-se a todos com sequência lógica (0,2)	
4. Fala de forma fluente – dicção clara (0,2)	
5. Apresenta postura corporal natural, movimentando-se de forma descontraída sem ser displicente (0,2)	
8. Cita autores (0,2)	
9. Conduz a apresentação sem perda de tempo (0,2)	
C. Recursos audiovisuais	
10. Utilização adequada do banner (0,2)	
D. Conclusão	
11. Capacidade de sintetizar (fazer o fechamento do assunto) (0,2)	
12. Capacidade de debater (0,2)	
Nota Final	

Assinatura do avaliador 2: _____

AGRADECIMENTOS

Neste momento de conclusão, é com profunda gratidão que expresso meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Gostaria de dirigir os meus sinceros agradecimentos a Deus pelas oportunidades que vem crescendo em minha vida, por toda proteção, carinho e bondade durante todos os anos de curso e por todos os conhecimentos que me permitiu adquirir, sem Ele eu não poderia estar expressando minha total felicidade pelo encerramento desta fase tão importante da minha vida.

Primeiramente, agradeço à minha orientadora, Juliana Kato, cuja orientação sábia e incansável foi fundamental para o desenvolvimento deste projeto. Sua expertise e dedicação não apenas enriqueceram minha pesquisa, mas também moldaram meu crescimento acadêmico e pessoal.

Agradeço também aos membros da banca avaliadora, [Nomes dos Membros da Banca], por suas valiosas contribuições e insights que certamente aprimoraram a qualidade deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos, que estiveram ao meu lado durante esta jornada, meu reconhecimento por suas palavras de incentivo e apoio constante. Cada conversa e troca de ideias foram essenciais para o meu processo de aprendizado.

Agradeço, ainda, à minha família, que sempre acreditou em mim e me proporcionou um ambiente de amor e apoio, mesmo nos momentos mais desafiadores. Sua paciência e compreensão foram pilares fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

A todos, meu sincero muito obrigado.

“Direi do Senhor: Ele é o meu Deus, o meu refúgio, a minha fortaleza, e nele confiarei.”

(Salmos 91:2)

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) afeta a interação social, comunicação e comportamento repetitivo, com sintomas surgindo até os 3 anos. Pessoas com TEA frequentemente têm comorbidades, como problemas gastrointestinais. O desequilíbrio na microbiota intestinal (MI) pode piorar esses sintomas, devido à inflamação e aumento da permeabilidade intestinal. Dietas restritivas e probióticos mostram potencial terapêutico, mas mais estudos são necessários. O eixo intestino-microbiota-cérebro destaca a importância de abordagens nutricionais no manejo do TEA, visando melhorar a qualidade de vida dos afetados. **Objetivo:** Avaliar como intestino-microbiota-cérebro pode influenciar o transtorno do espectro autista. **Metodologia:** Este estudo descritivo, com abordagem qualitativa e quantitativa, utilizou revisão bibliográfica para analisar artigos sobre TEA e microbiota intestinal. A pesquisa foi realizada nas bases PubMed, Google Acadêmico, Scielo e BDTD, com inclusão de artigos publicados entre 2020 e 2023. Os critérios de busca incluíram palavras-chave como "autism", "microbiota intestinal", "probióticos" e "eixo intestino-cérebro". A análise envolveu a leitura crítica e a organização dos artigos por temas, visando extrair informações relevantes para a pesquisa. **Desenvolvimento:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por dificuldades em interações sociais, comunicação e comportamentos repetitivos, geralmente surgindo antes dos 3 anos. A prevalência aumentou devido a melhores diagnósticos e maior conscientização, sendo mais comum em meninos. Fatores genéticos e ambientais influenciam seu desenvolvimento, e distúrbios gastrointestinais frequentemente acompanham o TEA, agravando seus sintomas. A microbiota intestinal (MI) desempenha um papel crucial no TEA, com desequilíbrios bacterianos, como o aumento de bactérias patogênicas, exacerbando os sintomas. A seletividade alimentar, comum em crianças com TEA, contribui para a disbiose e deficiências nutricionais. Intervenções como a dieta sem glúten e sem caseína (GFCCF) e o uso de probióticos mostram potencial para melhorar a permeabilidade intestinal e reduzir sintomas gastrointestinais e comportamentais, embora mais estudos sejam necessários para confirmar sua eficácia. **Conclusão:** A pesquisa sobre o **eixo intestino-microbiota-cérebro** sugere que a saúde intestinal pode influenciar os sintomas do **Transtorno do Espectro Autista (TEA)**. A **disbiose intestinal** está associada a alterações comportamentais, e intervenções com **probióticos** e **prebióticos** podem trazer benefícios. No entanto, mais estudos são necessários para entender os mecanismos envolvidos e a eficácia dessas terapias. O trabalho destaca a importância de explorar esse eixo para melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos indivíduos com TEA. **Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista, Microbiota Intestinal, Eixo Cérebro-Intestino

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) affects social interaction, communication, and repetitive behaviors, with symptoms typically appearing before the age of 3. Individuals with ASD often have comorbidities, such as gastrointestinal issues. Imbalances in the gut microbiota (GM) may worsen these symptoms due to inflammation and increased intestinal permeability. Restrictive diets and probiotics show therapeutic potential, but further studies are needed. The gut-microbiota-brain axis highlights the importance of nutritional approaches in managing ASD, aiming to improve the quality of life for those affected. **Objective:** To evaluate how the gut-microbiota-brain axis may influence Autism Spectrum Disorder. **Methodology:** This descriptive study, with both qualitative and quantitative approaches, used a literature review to analyze articles on ASD and gut microbiota. The research was conducted in PubMed, Google Scholar, Scielo, and BDTD databases, including articles published between 2020 and 2023. Search criteria included keywords such as "autism," "gut microbiota," "probiotics," and "gut-brain axis." The analysis involved critical reading and thematic organization of the articles to extract relevant information for the research. **Development:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by difficulties in social interactions, communication, and repetitive behaviors, generally appearing before the age of 3. Prevalence has increased due to improved diagnoses and greater awareness, with a higher incidence in boys. Genetic and environmental factors influence its development, and gastrointestinal disturbances often accompany ASD, worsening symptoms. The gut microbiota (GM) plays a crucial role in ASD, with bacterial imbalances, such as increased pathogenic bacteria, exacerbating symptoms. Food selectivity, common in children with ASD, contributes to dysbiosis and nutritional deficiencies. Interventions such as the gluten-free casein-free (GFCF) diet and probiotics show potential in improving intestinal permeability and reducing gastrointestinal and behavioral symptoms, though more studies are needed to confirm their effectiveness. **Conclusion:** Research on the gut-microbiota-brain axis suggests that gut health may influence the symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD). Dysbiosis is associated with behavioral changes, and interventions with probiotics and prebiotics may provide benefits. However, more studies are needed to understand the mechanisms involved and the efficacy of these therapies. The work emphasizes the importance of exploring this axis to improve treatment and the quality of life of individuals with ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Gut Microbiota, Gut-Brain Axis

Lista de abreviaturas e Siglas

- AAGF Autismo com Alto Grau de Funcionamento
- EA Espectro Autista
- MMR Vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo	18
3.2 Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA	19
4. DESENVOLVIMENTO	20
4.1 Transtorno Espectro Autista.....	20
4.2 Epidemiologia	21
4.3 Relação da Microbiota Intestinal com o cérebro	23
4.4 Relação da Microbiota Intestinal com o Transtorno Espectro Autista	24
4.5 Perfil Nutricional no Transtorno Espectro Autista.....	26
4.6.1 <i>Glúten e Caseína</i>	28
4.6.2 Probióticos e a Relação com Transtorno Espectro Autista	29
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
7. REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) refere-se a um conjunto de alterações no desenvolvimento neurológico que têm início precoce e afetam principalmente as habilidades de comunicação social e provocam comportamentos repetitivos e estereotipado.¹

O termo TEA é utilizado para designar uma condição de manifestação muito variável entre os indivíduos, que podem apresentar comorbidades como hiperatividade, distúrbios de sono, problemas gastrointestinais e epilepsia. Estima-se que o TEA afete entre 1% a 2% das crianças, conforme dados publicados pelo Centro de Controle prevenção de Doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos². A CDC reportou que a prevalência do autismo é de 1 em cada 36 crianças de 8 anos o que representa 2,8% da população dessa faixa etária nos Estados Unidos.^{2,3}

O primeiro estudo científico amplamente reconhecido sobre o TEA foi conduzido pelo médico psiquiatra Leo Kanner no século XX, onde descreveu uma série de sintomas sob o nome de “transtorno afetivo autista”. Kanner observou que crianças com autismo apresentavam características comuns, como dificuldade em formar relacionamentos interpessoais, isolamento extremo, atraso no desenvolvimento da linguagem, uso de linguagem não comunicativa, repetição de padrões de brincadeiras simples e habilidades isoladas específicas. Embora tivesse notado variações individuais, Kanner destacou dois aspectos principais: isolamento e persistência obsessiva. Desde essa primeira descrição em 1943, o entendimento do autismo evoluiu consideravelmente, embora questões sobre suas causas e tratamentos sigam gerando debates na comunidade científica desde a década de 1950.⁴

O diagnóstico do TEA é complexo e exige a atuação de uma equipe multiprofissional. O tratamento é individualizado e requer acompanhamento especializado para promover o desenvolvimento social, pessoal e intelectual. Em alguns casos, o uso de psicofármacos é necessário para tratar comorbidades, enquanto prebióticos e probióticos podem ser recomendados para aliviar distúrbios gastrointestinais associados.^{2,3,4}

Estudos indicam que alterações sensoriais, físicas, neuronais, imunológicas, endócrinas e parácrinas são ativadas de forma complexa e direcionadas ao sistema nervoso central (SNC), numa via de comunicação bidirecional com o sistema gastrointestinal. Essa interação, conhecida como eixo intestino-microbiota-cérebro, facilita uma comunicação contínua entre o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o SNC, o que explica como alterações gastrointestinais podem estar associadas a mudanças no funcionamento neurológico, incluindo o TEA.⁵

Na perspectiva nutricional, a compreensão desse eixo torna-se essencial. Nas últimas duas décadas, o interesse científico pela microbiota intestinal (MI) e sua relação com a neurociência tem aumentado exponencialmente. O termo "eixo intestino-microbiota-cérebro" passou a designar essa complexa rede de interações biológicas, que permite a comunicação entre bactérias intestinais, o intestino e o cérebro.

O desequilíbrio bacteriano intestinal (disbiose) é caracterizado por alterações na composição e funcionalidade da MI, como perda de microrganismos comensais, aumento de microrganismos patogênicos ou até mesmo redução da diversidade microbiana influenciada por fatores relacionados ao ambiente e ao hospedeiro. Esse desequilíbrio acarreta uma perda da função de barreira intestinal, que aumenta a permeabilidade do intestino, permitindo a translocação de fragmentos e metabólitos derivados da MI para a circulação sistêmica. Esse processo favorece o surgimento da inflamação sistêmica de baixo grau (ISBG).⁶

Estudos recentes sugerem que a MI pode ter uma relação direta com os sintomas do TEA. O agravamento dos sintomas do TEA parece estar relacionado com o desequilíbrio bacteriano intestinal. A busca por estratégias para reduzir esses sintomas tem o potencial de oferecer melhor desenvolvimento e qualidade de vida para os portadores do transtorno. Estudos apontam que a microbiota intestinal não só está envolvida nas desordens do espectro autista, mas também pode modular o sistema imunológico e as funções gastrointestinais, reforçando a importância de observar a interação entre intestino e cérebro e seus impactos na saúde.⁷

Assim, terapias nutricionais que fortaleçam o eixo intestino-microbiota-cérebro apresentam potencial para melhorar os sintomas e comportamentos de pessoas com TEA, proporcionando-lhes melhor qualidade de vida.^{6,7}

Kang et al. identificaram anomalias na MI de pacientes com TEA, indicando que a modulação do microbioma pode ser uma via viável para melhorar sintomas gastrointestinais e comportamentais. A pesquisa também sugere que o transplante de microbiota fecal pode transformar um microbioma disbiótico em um microbioma saudável, com benefícios gastrointestinais e neurológicos que persistem após o término do tratamento.

Além disso, o desequilíbrio bacteriano intestinal está correlacionado com os diferentes graus de TEA e está associado a processos inflamatórios, como a elevação de interleucina 13 (IL-13) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de neuroinflamação.⁸

Este estudo busca explorar como o desequilíbrio bacteriano intestinal pode agravar o TEA, identificando aspectos que intensificam o quadro clínico e evidenciando a possível degeneração associada a essa interação entre intestino e cérebro.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar como intestino-microbiota-cérebro pode influenciar o transtorno do espectro autista.

2.2 Objetivos específicos

- o Contextualizar o transtorno do espectro autista;

- o Descrever a relação entre a microbiota intestinal e o cérebro;

- o Avaliar a relação entre a microbiota intestinal e o TEA;

- o Compreender o papel da nutrição nesta relação;

3. METODOLOGIA

Trata-se de estudo descritivo, com abordagem qualitativa e quantitativa, utilizando revisão bibliográfica, uma revisão narrativa da literatura desenvolvida em separação de etapas como a definição do tema, a utilização de critérios de inclusão e exclusão de artigos na pesquisa, bem como a extração de informações que pudessem contribuir para este estudo de modo a auxiliar a criação de uma coleta de dados em que esses artigos pudessem ser, interpretados, analisados, avaliados e construídos em um formato simples a fim de ser inseridos ou descartá-los da literatura.

Para a elaboração deste artigo foram realizadas pesquisas relacionadas ao assunto abordado, recorrendo a dados do PubMed, Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Através da leitura dos artigos, foram analisadas as bases científicas e foi definido como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2020 e 2023, e aos descritores, a busca deu-se pelas palavras-chaves: “autism”, “transtorno espectro autista” “microbiota intestinal”, “gastro intestinal”, “probióticos”, disbiose” e “eixo intestino-cérebro”, dispondo de artigos de vários idiomas como inglês e português.

Foi abordada uma leitura analítica com finalidade de ordenar e selecionar as informações contidas nas fontes que possibilitaram a obtenção de respostas à problemática proposta. A determinação dos critérios destaca a análise da leitura detalhada das publicações e a análise de conteúdo dos artigos, agrupando-os por semelhanças temáticas.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 TRANSTORNO ESPECTRO AUTISTA

O TEA, também conhecido por outros termos como “autismo infantil”, “autismo infantil precoce” e “autismo da infância”, é o Transtorno do Desenvolvimento Infantil (TDI) mais comum. Caracteriza-se por um comprometimento acentuado e duradouro na interação social, comunicação e comportamentos repetitivos, além de interesses restritos. Essas características costumam manifestar-se antes dos três anos de idade. Entre 60% e 70% das pessoas com autismo apresentam algum grau de deficiência cognitiva, embora estudos recentes indiquem uma redução nesse percentual, possivelmente refletindo o aumento do reconhecimento de autismo em indivíduos de alto funcionamento, que antes poderiam passar despercebidos.⁹

Acredita-se que o TEA seja hereditário em 50% a 90% dos casos, indicando uma forte influência genética, embora a causa exata permaneça desconhecida. Fatores ambientais, como infecções ou o uso de certos medicamentos durante a gestação, também são apontados como potenciais influenciadores no desenvolvimento do transtorno.^{9,10}

Além dos sintomas centrais, pessoas com TEA frequentemente apresentam distúrbios gastrointestinais, como baixa produção de enzimas digestivas, inflamação e aumento da permeabilidade intestinal, que podem intensificar os sintomas do transtorno

4.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O primeiro estudo epidemiológico sobre autismo foi realizado por Victor Lotter em 1966, revelando uma prevalência de 4,5 em cada 10.000 crianças entre 8 e 10 anos em Middlesex, Inglaterra. Desde então, mais de 20 estudos sobre a prevalência do TEA foram conduzidos globalmente, revelando um índice de aproximadamente uma pessoa autista em cada 1.000 nascimentos, além de outras quatro por 1.000 com condições do espectro, como Síndrome de Asperger e Transtorno Global do

Desenvolvimento sem Outra Especificação (DID-NOS). A Síndrome de Rett e o transtorno desintegrativo infantil apresentam incidências ainda menores.⁸

O aumento da prevalência observada ao longo dos anos pode ser atribuído a fatores como:

<p>Aceitação de definições mais amplas de autismo (devido ao reconhecimento do autismo como um espectro de condições médicas);</p>
<p>Aumentar a conscientização entre os médicos e o público sobre as diversas manifestações do autismo (por exemplo, devido à cobertura frequente da mídia);</p>
<p>Melhor detecção de casos sem comprometimento cognitivo (por exemplo, maior conhecimento de AAGF e EA);¹¹</p>
<p>O ímpeto para determinar um diagnóstico devido à adequação dos serviços prestados por esse diagnóstico (por exemplo, nos Estados Unidos, devido a mudanças nas leis de educação especial);</p>
<p>Compreender que a detecção precoce (e intervenção) aumentará os resultados positivos (promovendo assim o diagnóstico de crianças pequenas e encorajando a sociedade a não “perder” uma criança autista que não pode receber o serviço necessário;</p>
<p>Estudos populacionais mais amplos, o que permite identificar um maior número de casos de TEA;</p>
<p>Apesar do aumento na prevalência de diagnósticos, não há evidências conclusivas de que a incidência de autismo esteja aumentando. A ideia de uma "epidemia de autismo" é impulsionada pela percepção de crescimento de casos, porém faltam provas substanciais que confirmem essa hipótese . Infelizmente, existe uma crença geral entre alguns de que as vacinas (por exemplo, MMR ou vacina contra sarampo/caxumba/rubéola) ou conservantes usados em vacinas (por exemplo, timerosol) podem causar doenças autoimunes. Esta crença fez com que muitos pais abandonassem o programa</p>

de vacinação dos seus filhos. Como resultado, estão a acumular-se dados no Reino Unido e nos EUA que mostram ressurgimentos perigosos destas doenças graves, especialmente o sarampo, que pode levar à deficiência intelectual ou mesmo à morte.¹¹

Tanto em estudos clínicos quanto epidemiológicos, observa-se que a prevalência do autismo é significativamente maior em meninos do que em meninas, com uma proporção média de 3,5 a 4 meninos para cada menina diagnosticada. No entanto, essa proporção pode variar conforme o nível de funcionamento intelectual. Estudos indicam que em casos de autismo sem deficiência intelectual, a relação pode ser ainda mais acentuada, com até 6 meninos para cada menina. Já entre pessoas com deficiência intelectual moderada, essa proporção diminui para aproximadamente 1,5 meninos para cada menina.¹¹

Outra possibilidade é que os homens tenham um limiar mais baixo de disfunção cerebral do que as mulheres ou, inversamente, que seja necessária uma maior disfunção cerebral para causar autismo nas meninas. De acordo com esta teoria, quando as pessoas com autismo são meninas, é mais provável que apresentem prejuízo cognitivo grave. Várias outras hipóteses foram propostas, incluindo a possibilidade de o autismo ser uma condição genética ligada ao cromossomo X (tornando assim os homens mais susceptíveis) (9), causando mutações no gene FMR1 (do inglês, *fragile x messenger ribonucleoprotein 1*). Este gene é responsável pela produção da proteína FMRP (do inglês, *Fragile X Mental Retardation*) que desempenha um papel importante na regulação de outras proteínas essenciais para as conexões neurais.⁸

4.3 RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O CÉREBRO

A relação entre o eixo intestino-microbiota-cérebro desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase nos sistemas gastrointestinal, SNC e microbiano. A comunicação ocorre por meio de sinais diretos e indiretos, utilizando transmissores químicos, vias neuronais e o sistema imunológico. Devido à complexidade que envolve diversos sistemas biológicos, é provável que múltiplos

mecanismos e vias atuam em conjunto para regular diferentes aspectos da patogênese de determinadas doenças cerebrais.

Alterações deste eixo comprometem funções essenciais e estão associadas a doenças como a síndrome do intestino irritável, depressão, ansiedade e até mesmo mecanismos de patogênese do TEA. A crescente compreensão sobre o papel da MI na saúde humana evidencia sua influência significativa no sistema imunológico e no metabolismo, funcionando como uma linha de defesa contra patógenos que poderiam impactar o desenvolvimento neurológico.^{11,12}

Vale ressaltar, que essa relação simbiótica vai além dessas condições preditas, sendo as bactérias intestinais também essenciais para o desenvolvimento e o comportamento cerebral. Elas podem sintetizar neurotransmissores e reduzir inflamações de baixo grau, atuando por vias de sinalização neural, além dos sistemas imunológico e endócrino, reforçando a conexão entre intestino e cérebro.¹²

Em condições saudáveis, a MI é composta por bactérias benéficas, um sistema imunológico eficiente e uma barreira intestinal íntegra. Em um estado de desequilíbrio bacteriano intestinal, no entanto, há um predomínio de bactérias patogênicas, sinalizando uma insuficiência do eixo intestino-cérebro e resultando em alterações comportamentais. Evidências indicam que o desequilíbrio na comunidade bacteriana intestinal está associado a várias patologias neuropsiquiátricas, incluindo o autismo.^{12,13}

4.4 RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

A primeira evidência sobre a disfunção do sistema digestivo em indivíduos com autismo foi apresentada por Goodwin em 1971. Neste estudo, um grupo de crianças autistas com sintomas gastrointestinais foi avaliado, e verificou-se que as amostras fecais dessas crianças apresentavam uma quantidade elevada de *Clostridium difficile*, bactéria relacionada à diarreia associada ao uso de antimicrobianos. Além disso,

outras alterações, como consistência anormal das fezes, desconforto abdominal e vômitos, indicaram possíveis problemas de má absorção intestinal.^{4,7,8,9}

Considerando esse contexto, é comum que indivíduos com autismo, especialmente crianças, apresentem problemas gastrointestinais, como o desequilíbrio bacteriano intestinal. Esse quadro geralmente decorre da redução da MI benéfica e do aumento de microrganismos nocivos, fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças. Entre os principais fatores que desencadeiam esse desequilíbrio estão o consumo excessivo de alimentos ultraprocessados e a baixa ingestão de fibras, que podem levar ao surgimento de sensibilidades alimentares e deficiências nutricionais, gerando inflamação intestinal.¹

Além disso, a alteração na microbiota intestinal observada em crianças com autismo está diretamente ligada aos seus hábitos alimentares, nos quais um fator comum é a seletividade alimentar. Essa seletividade é caracterizada por aversão sensorial a determinados sabores e texturas, desinteresse pelos alimentos, ou mesmo rejeição deles, dependendo do grau de seletividade que varia de uma criança para outra, o que reflete um desinteresse pelos alimentos naturais ou alimentos minimamente processados. Hábitos alimentares e comportamentos repetitivos em crianças com autismo podem ajudar a determinar qual abordagem deve ser adotada mais cedo ou mais tarde.¹³

Devido a esse padrão restritivo, o cardápio de indivíduos com autismo frequentemente é insuficiente para fornecer todos os nutrientes essenciais ao seu desenvolvimento e à manutenção da saúde. Notavelmente, observa-se a deficiência de aminoácidos como o triptofano e a tirosina, que estão associados a desordens intestinais e neurológicas. Esse cenário destaca a conexão entre a adequação nutricional, a disbiose intestinal e o autismo, sugerindo que a nutrição equilibrada é fundamental para o bem-estar desses indivíduos.^{14,15}



Figura 1. Patologias concomitantes encontradas no transtorno do espectro autista (TEA). Vermelho mostra comorbidades relacionadas ao intestino encontradas no TEA, verde mostra comorbidade relacionada ao cérebro e laranja outras comorbidades.

Fonte: Traduzido e adaptado de: Srikantha, Mohajeri, 2019.¹⁹

4.5 PERFIL NUTRICIONAL NO TRANSTORNO ESPECTRO AUTISTA

A alimentação das crianças autistas está extremamente ligada ao aspecto sensorial típico desse transtorno, pois todas as situações do cotidiano tornam-se intensas, inclusive a relação com a alimentação, o que pode gerar dificuldades na

introdução de novos alimentos ricos em vitaminas e minerais essenciais ao crescimento e o desenvolvimento das crianças em todas as fases.¹⁵

Além disso, diversos fatores contribuem para o aumento das dificuldades alimentares em crianças com TEA, como a recusa e a seletividade alimentar. Esses indivíduos também podem apresentar disfunções motoras orais, além de distúrbios comportamentais e gastrointestinais.⁹

As principais intervenções para promover a saúde em crianças com TEA, conforme indicado na literatura, consideram múltiplos aspectos de seu contexto (motor, cognitivo, comunicativo, social, psíquico e nutricional). O objetivo é prevenir o agravamento das deficiências e promover competências sociais, autonomia e independência, visando uma melhoria na qualidade de vida. Além de tais características mais marcantes percebidas nos portadores do TEA, relacionadas, principalmente, ao falho desenvolvimento da linguagem e interação social, ainda há uma série de distúrbios gastrointestinais que podem acometer os autistas, como diminuída produção de enzimas digestivas, inflamação da parede intestinal e permeabilidade intestinal alterada, e todos esses fatores agravam os sintomas dos portadores da doença.¹³

A nutrição inadequada e o desequilíbrio energético são particularmente preocupantes, pois a ingestão insuficiente de micronutrientes está diretamente relacionada a uma ingestão energética inadequada. Crianças com baixa ingestão de energia também são mais propensas a sofrer de deficiências de vitaminas e minerais. Estudos enfatizam que a deficiência de aminoácidos essenciais resulta em uma baixa ingestão de vitamina D, ferro e cálcio, o que prejudica o sono e o crescimento ósseo.¹⁴

Diante de todas as dificuldades apresentadas, a intervenção dietética em crianças portadoras de TEA é fundamental para melhorar tanto da saúde física quanto mental. Estudos indicam que crianças com TEA têm de duas a três vezes mais probabilidade de desenvolver obesidade em comparação com crianças neurotípicas. A atuação do nutricionista é essencial nesse contexto, pois, por meio da dietoterapia e da educação nutricional, ele pode promover avanços no estado nutricional, no

comportamento alimentar, nos sintomas gastrointestinais e em outros sintomas associados ao autismo.^{15,16}

É importante ressaltar que o processo de educação nutricional se estende aos pais, pois um ambiente adequado e comportamentos consistentes entre os familiares contribuem significativamente para o sucesso do tratamento. Dessa forma, a prática regular de atividade física e o acompanhamento nutricional tornam-se cruciais para a prevenção de problemas como a obesidade infantil. Essas intervenções promovem a independência funcional, incentivam a participação social e melhoram a qualidade de vida das crianças com TEA, beneficiando seus pais e também seus cuidadores.^{15,16}

4.6 RELAÇÃO DA NUTRIÇÃO, TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E MICROBIOTA INTESTINAL

4.6.1 GLÚTEN Y CASEÍNA

O glúten é a proteína presente em cereais como trigo, cevada e centeio, encontrados em alimentos como pães, bolos e biscoitos. Já a caseína é uma proteína encontrada em alimentos lácteos, como queijo, iogurte, coalhada e creme de leite. Embora ainda existam poucas evidências científicas conclusivas sobre os efeitos de uma dieta sem glúten e sem caseína, a dieta *Gluten-free Casein-free* (GFCF) tem sido estudada como uma alternativa terapêutica para a melhora dos sintomas gastrointestinais em crianças com TEA.

Estudos sugerem que a permeabilidade intestinal aumentada, comum em pacientes com TEA, favorece a absorção de peptídeos mal hidrolisados, como os do glúten e da caseína. Esses peptídeos podem atravessar a barreira hematoencefálica e atuar como opióides no SNC.¹⁷

A caseína, proveniente do leite, e o glúten, originário do trigo, são considerados prejudiciais para indivíduos com TEA pela teoria da sobrecarga do sistema opióide. A maior concentração de peptídeos opióides circulantes tem impacto direto no SNC, agravando os sintomas do autismo. Essas alterações são causadas por mudanças estruturais ou funcionais no sistema digestivo, que afetam a degradação adequada

dessas proteínas. Além disso, a resposta imunológica contra a caseína e o glúten pode desencadear alterações neurais e comportamentais, refletidas na curva de aprendizagem, na atenção e nas interações sociais dos indivíduos.^{17,18}

4.6.2 PROBIÓTICOS E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

De acordo com a Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP), os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. A administração de probióticos permite a restauração da homeostase da microbiota intestinal humana, o que pode trazer melhorias no desempenho comportamental social e nas manifestações gastrointestinais em pacientes com TEA. Dentre as cepas utilizadas como probióticos ganham destaque os gêneros bacterianos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.^{16,17,18}

A análise da MI em indivíduos com TEA revela uma maior presença de bactérias patogênicas, como *Clostridium*, uma das principais causas de diarreia entre autistas e responsável pela produção de neurotoxinas que afetam a liberação de neurotransmissores, impactando diretamente o TEA. Outros gêneros, como *Desulfovibrio* e *Bacteroides*, também são encontrados em maior quantidade nesses indivíduos. Além disso, observa-se uma redução quantitativa e qualitativa de bactérias benéficas, como as do gênero *Bifidobacterium* e do filo Firmicutes, o que favorece o desequilíbrio bacteriano intestinal.

O uso de probióticos como tratamento alternativo para crianças com TEA pode promover o reequilíbrio microbiano, diminuir ou melhorar a disbiose e, portanto, reduzir os processos inflamatórios que causam sintomas neurológicos e gastrointestinais. As cepas comumente usadas fortalecem a barreira intestinal e estimulam a imunidade, reduzindo a permeabilidade e o pH do intestino.

Embora existam evidências que mostram que alterações na microbiota intestinal afetam significativamente o bem-estar de pacientes com TEA, são necessários estudos bem controlados, com amostras significativas, para determinar se o consumo de probióticos pode efetivamente melhorar o comportamento e o

estado clínico desses indivíduos. Além disso, é importante ressaltar que a suplementação com probióticos não substitui uma abordagem dietética abrangente. Profissionais de saúde e cuidadores devem estar atentos ao perfil dietético desses indivíduos para otimizar os benefícios dos probióticos. ^{17,18}

6. CONCLUSÃO

A investigação sobre a influência do eixo intestino-microbiota-cérebro no Transtorno do Espectro Autista (TEA) revela um campo promissor e emergente que sugere que a saúde intestinal pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na manifestação dos sintomas do autismo. A análise das evidências disponíveis indica que a composição da microbiota intestinal pode influenciar funções neurobiológicas e comportamentais, promovendo a hipótese de que o equilíbrio microbiano no intestino está intrinsecamente ligado ao bem-estar neurológico.

Diante dos dados expostos na revisão bibliográfica desse trabalho, conclui-se um vínculo entre disbiose intestinal e alterações comportamentais observadas em indivíduos com TEA, evidenciando a possibilidade de que intervenções voltadas à modulação da microbiota, como o uso de probióticos e prebióticos, possam trazer benefícios terapêuticos. Entretanto, embora os dados atuais sejam promissores, é essencial que mais pesquisas sejam conduzidas para elucidar os mecanismos subjacentes a essa interação complexa e para determinar a eficácia de intervenções baseadas na modulação da microbiota.

Portanto, este trabalho enfatiza a relevância de se explorar o eixo intestino-microbiota-cérebro como uma via potencial para intervenções no TEA, destacando a necessidade de um olhar atento e contínuo sobre as implicações que essas descobertas podem aplicar na prática clínica e na qualidade de vida dos indivíduos afetados por esse transtorno.

REFERÊNCIAS

1. Barreto BSC, Gomes Mascaranhas DF, Bartilotti DA, Bulhões da Silva M, Santos SP. A influência da microbiota intestinal no transtorno do espectro autista (TEA): um estudo de revisão. Salvador-BA: 2022.
2. Carvalho JA, Santos SCS, Carvalho MP, Souza LS. Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista. Rev Cient ITPAC. 2012;5(1).
3. Pimentel YRA, et al. Restrição de glúten e caseína em pacientes com transtorno do espectro autista. Rev Assoc Bras Nutrição. 2019;10(1):3-8.
4. Influência da microbiota intestinal no transtorno do espectro autista [Internet]. Agron Food Academy. Disponível em: <https://agronfoodacademy.com/influencia-da-microbiota-intestinal-no-transtorno-de-espectro-autista/>.
5. Prevalência de autismo: 1 em 36 é o novo número do CDC nos EUA [Internet]. Canal Autismo. Disponível em: <https://www.canalautismo.com.br/noticia/prevalencia-de-autismo-1-em-36-e-o-novo-numero-do-cdc-nos-eua/>.
- 6:Portal de Nutrição. Disbiose intestinal: uma revisão [Internet]. Disponível em: <https://www.portaldenutricao.com/wp-content/uploads/2019/12/artigo-de-revisao-disbiose-intestinal.pdf>.
7. BVSALUD. Estudo sobre a microbiota intestinal e autismo [Internet]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1411337/4201.pdf>.
8. Eudigox. Síndrome do X frágil: genética e transmissão [Internet]. Disponível em: <https://www.eudigox.com.br/sindrome-do-x-fragil/genetica-e-transmissao/>.
9. Pinto OA. [TCC] Olívia de Andrade Pinto - Bacharelado em Nutrição [Internet]. UFCG. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/27248/1/OLÍVIA%20DE%20ANDRADE%20PINTO%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20NUTRI%C3%87%C3%83O%20CES%202022.pdf>.
10. Disbiose intestinal e suas implicações [Internet]. Redalyc. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/408/40854841017/40854841017.pdf>.
11. Efeitos da microbiota na saúde mental [Internet]. UEM. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51565/751375149173>.
12. [Artigo] Impactos da alimentação no transtorno do espectro autista [Internet]. Physis. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/WKnC7ffTK4CJZbgbCJRcChS/>.
13. [Estudo] Efeitos do consumo de probióticos na saúde mental [Internet]. [sem autor]. Disponível em:

[14. \[TCC\] Estudo sobre a alimentação e transtornos do espectro autista \[Internet\]. UNIRB. Disponível em: <http://dspace.unirb.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/52/TCC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.](https://watermark.silverchair.com/nuw048.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA2YwggNiBgkqhkiG9w0BBwagggNTMIIDTWBADCCA0gGCSqGSIb3DQEHAATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMpKoQUJWPRKH8-pg0AgEQgIIDGRJCNGD26YgdqSim0OKyra5CW9TJvYLa0CNrGgEd5XJld8h4bpS8YSX-gD0-q0eanSUtAANxyK1WBNfyfM0W7fsn7ok47Y7Dk9BS5pnx_681rZUcmzsTvcCj56keUICEoFBaWqPXLPO3ju8bmy-mJhg0MnirOTG7Qqf_Zw6zBmWoe1RtFxDGfNMklCcOrfxGNqwDXEE7eqNYq9pXmBxQa1rLOUyGKmDc7Cv8qLj_JDOX4XtkLWaxqiwGs4HszQCwYP7BJZDNwVivi-mmZwhKPinXmAr2HioosfzqvLbHbCUGPnfalfEQqRrx5sYkjRA_dtDD_R-JTsafTb-h8fEJGdPR3eHfZvsTrnBxMWxRlqJG0O7di6mCHPyMS5ifZt53IMP63huNC-dMj_2DN_5uM8riwbl_PQwJoGS9Tq76T82Egr8y3c9K2EP29sS7nclvr9HrzrUYBhjkLNMe-VJhlsVx042jTc2oODkhLpxaDVqh_E__mNQ60Mpg4-1N-O9aEDJpapfAdAWHDpp41rxT--7EkbnkR3XxE75CcfpJSj_BVUh_m0PXCmiH4tsuvV8vWXctep1r4bcReQ7drM7clrUGPMHLEGFRY5OPeR-4w5JBFbSA5zmdjLi6CgOaOfZ8GXo6NS54L9UrQ_hrHtKcYNk8e58ZQkgarGjFp-GOZ54Wd03qw8u1hstQB1P_CjC-R14dqnT8a9_9YWJmldOVwBQ7SsAgq1AaZgdxmJqrKryeoPFf9Qt4LADW-6sLg_4Lxo6szl_CUIUeNxnCpMoFwLudxoakqNINwaRjtXUoW_JHIMjfXcg598Z1lv05tK1GavpwMKmPxdEOCuJrfPQnazq9WGH4vSjlcRwu9GmW_XiHTeihgS4vZ4XziYUVbu1RyRa5HSncPiAaOp5yVUf7liVj1GluQqRmtHqjU9v-SkGlfWf0GvStvUs4h_jKCZ2c6cxqjnMs0yzy7CWl56wbOhIF7Pi_rzigG-4tMjuavMgOkpMN6QiWXbu5dJmAA2t6XjqJ3DgpWGkVIHxZ0Uit8af-KeE2qPZNU.</p>
</div>
<div data-bbox=)

15. Nutrição e o transtorno do espectro autista [Internet]. FAP. Disponível em: <http://dspace.unirb.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/52/TCC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

16. Coelho AS. Estudo sobre os efeitos da alimentação em crianças autistas. [TCC] 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/3497/1/Manuscrito%20-%20Coelho%2C%20AS.%202021.pdf>.

17. [Artigo] Efeitos da dieta no transtorno do espectro autista [Internet]. [sem autor]. Disponível em: <file:///C:/Users/berto/Downloads/657-Texto%20do%20artigo-4210-4219-10-20190827.pdf>.

18. [Artigo] Revisão sobre a disbiose intestinal [Internet]. [sem autor]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1355228/37931-texto-do-artigo-166921-1-10-20210215.pdf>.

19. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2115