

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Microbiota
Intestinal: uma revisão narrativa das possíveis
implicações neurocomportamentais e na
sintomatologia gastrointestinal**

**Gabrielle Aguiar Oliveira Bueno
Yasmin Carvalho Chagas**

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da FSP/USP – Turma 77.

Orientadora: Dra. Mayara Sanay da Silva Oliveira.

São Paulo
2023

Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Microbiota Intestinal: uma revisão narrativa das possíveis implicações neurocomportamentais e na sintomatologia gastrointestinal

**Gabrielle Aguiar Oliveira Bueno
Yasmin Carvalho Chagas**

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da FSP/USP – Turma 77.

Orientadora: Dra. Mayara Sanay da Silva Oliveira.

Mayara Sanay da Silva Oliveira

São Paulo
2023



O conteúdo deste trabalho é publicado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional – CC BY-NC-ND 4.0

Dedicamos este trabalho a Deus, pois sem ele nós não teríamos a capacidade para desenvolvê-lo. Dedicamos também aos nossos pais e familiares que forneceram uma rede de apoio extremamente necessária ao longo desse período e que graças aos seus esforços hoje podemos concluir a nossa graduação. E, por fim, a nós que persistimos e nos dedicamos a cada obstáculo e nos encontramos nessa conquista merecida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que nos capacitou e que fez com que nossos objetivos fossem alcançados durante todos os nossos anos de estudos.

Em segundo lugar, aos nossos pais que nos incentivaram nos momentos difíceis e que sempre estiveram ao nosso lado e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período da graduação.

Em terceiro lugar, a parceria estabelecida durante a graduação e nesse projeto.

Em quarto lugar, a nossa orientadora, Mayara Sanay, por ter aceitado acompanhar-nos neste projeto. O seu empenho foi essencial para a conclusão do trabalho.

Por fim, expressamos nossa gratidão a todos os profissionais do curso de Nutrição da Faculdade Saúde Pública da Universidade de São Paulo, por todo o apoio que nos deram ao longo da realização do nosso trabalho. Destacando os professores que nos forneceram todas as bases necessárias para a nossa profissão, agradecemos com profunda admiração pelo vosso profissionalismo.

Bueno GAO; Chagas YC. Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Microbiota Intestinal: uma revisão narrativa das possíveis implicações neurocomportamentais e na sintomatologia gastrointestinal [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP. 2023.

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) frequentemente está associado a modificações quantitativas e qualitativas da microbiota intestinal, conhecidas como disbiose, que podem influenciar tanto as manifestações gastrointestinais quanto as neurocomportamentais da condição. Essas relações têm sido exploradas no contexto do eixo intestino-cérebro, sugerindo uma interconexão significativa.

Objetivo: Investigar as alterações na microbiota intestinal e as possíveis implicações na sintomatologia gastrointestinal e neurocomportamentais no público pediátrico com Transtorno do Espectro Autista

Metodologia: O estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura científica, conduzida entre maio e setembro de 2023, com busca de dados nas plataformas PubMed, SCOPUS, Web of Science e EMBASE. A análise descritiva dos dados abordou os aspectos da composição e função da microbiota intestinal e alterações relacionadas ao eixo intestino-cérebro, com foco nas implicações na sintomatologia do TEA.

Resultados: Foram estudados dez artigos, eles evidenciaram alterações tanto na composição quanto na função da microbiota, apontando para possíveis vias de conexão entre os microrganismos intestinais e o sistema nervoso central (SNC). Além disso, os achados destacaram como essas conexões podem interferir nas manifestações gastrointestinais e neurocomportamentais do TEA.

Conclusão: As alterações na microbiota intestinal, presente no público pediátrico com TEA, mostram-se associadas aos fatores genéticos e ambientais e podem influenciar na sintomatologia gastrointestinal e neurocomportamental do TEA.

Palavras-chave: público pediátrico; transtorno do espectro autista; microbiota intestinal; eixo intestino-cérebro; revisão narrativa.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
2.1. OBJETIVO GERAL.....	8
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3. METODOLOGIA	8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	10

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado pela dificuldade de comunicação social e padrões restritos ou repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades (DSM-5, 2014). Nos Estados Unidos da América (EUA), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que 1 em cada 36 crianças seja diagnosticada com TEA, sendo que a prevalência é quatro vezes maior no sexo masculino (CDC, 2020). No Brasil, a falta de pesquisas abrangentes e a concentração desses estudos em poucas regiões dificultam a obtenção de dados precisos sobre a prevalência do TEA. Portanto, as estimativas internacionais são mais confiáveis, sugerindo que cerca de 1,5 milhão de brasileiros estejam no espectro autista (PAULA et al., 2011). A estimativa mundial é de que 1 a cada 100 crianças apresenta autismo (WHO, 2023).

De acordo com MARTINS et al. (2021), em revisão bibliográfica de vinte e oito artigos, crianças com TEA apresentavam um desequilíbrio na diversidade da microbiota intestinal, ou seja, uma alteração na comunidade de microrganismos, como bactérias e fungos que habitam o intestino e formam uma comunidade ecológica comensal, simbiótica ou patogênica (MARTINS et al, 2021). Anteriormente os estudos indicavam que o número de bactérias no trato gastrointestinal é dez vezes maior que o número de células humanas e elas podem ser encontradas no estômago, intestino delgado e intestino grosso, estando em maior concentração no cólon, sendo, portanto, uma relação de proporção 10:1, porém novos estudos indicam que a proporção correta seria de 1:1 (SENDER et al, 2016). Além da sua distribuição vertical, a microbiota intestinal também se distribui no lúmen intestinal, na mucosa intestinal e na superfície dos enterócitos (FAINTUCH, 2017; TRABULSI et al, 2005). É importante notar que a composição de microrganismos é influenciada pelo tipo de parto, amamentação, hábitos alimentares e variação geográfica, sofrendo mudanças significativas em três fases da vida: no nascimento, durante a introdução alimentar e no envelhecimento (FLINT et al., 2012). Os filos bacterianos dominantes em indivíduos saudáveis são principalmente Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobactéria, com a presença de Proteobacteria e Verrucomicrobia em menor número (FLINT et al., 2012).

A microbiota intestinal desempenha diversas funções relacionadas à homeostase do organismo, incluindo a digestão de carboidratos, a manutenção da barreira intestinal que influencia a permeabilidade intestinal, a produção de vitaminas e o seu papel no eixo intestino-

cérebro que regula funções tanto do sistema digestório como do sistema nervoso central através da interação entre o sistema nervoso entérico (SNE) e o sistema nervoso central (SNC) (FAINTUCH, 2017). O desequilíbrio quantitativo e qualitativo da comunidade bacteriana intestinal é denominado disbiose e as consequências dessa desordem estão ligadas às funções da microbiota intestinal, como o prejuízo em funções da barreira intestinal por aumento da sua permeabilidade. O enfraquecimento das junções entre os enterócitos permite a translocação de componentes bacterianos que podem ser neuroativos, isto é, podem induzir alterações no SNC que estão possivelmente associados a modificações comportamentais (DARGENIO et al., 2023).

O desequilíbrio da microbiota intestinal pode ser causado, dentre outros fatores, por antibioticoterapia, uso de laxativos, hábitos alimentares, doenças, entre outros (ALMEIDA, 2008; FAINTUCH, 2017). Como sugere MARTINS et al. (2021) a disbiose intestinal pode estar relacionada aos sintomas comportamentais e dificuldades alimentares observados no TEA. Eles argumentam que existe uma conexão entre a microbiota e a neuromodulação que provavelmente envolve mecanismos que afetam o sistema imunológico e o sistema endócrino. Uma das conexões relatadas envolve o nervo vago e a influência de metabólitos sintetizados pela microbiota, dieta, hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal, entre outros (MARTIN et al., 2018).

Por sua vez, CUPERTINO et al. (2019) apontou sobre o desequilíbrio da microbiota intestinal no TEA e sua relação com as dificuldades alimentares, com um possível impacto negativo nos aspectos nutricionais das pessoas com TEA. CUPERTINO et al. (2019), em sua revisão também abordou os impactos no eixo intestino-cérebro, resumindo os achados dos artigos em duas hipóteses: (1) alterações na microbiota intestinal e nutricionais são causas das alterações neurológicas; e (2) alterações na microbiota intestinal e nutricionais são consequências das alterações neurológicas.

Essas alterações neurológicas podem ser descritas como alterações neuroquímicas de padrões estabelecidos nas vias de comunicação do sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central, que acontecem por meio de neurotransmissores e hormônios, como por exemplo, γ -aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina, epinefrina e acetilcolina. A desregulação desses neurotransmissores que pode acontecer por meio do adoecimento do indivíduo e/ou desequilíbrio na população comensal bacteriana possibilita distúrbios como dor e inflamação

crônicas, disfunções psicossociais, distúrbios gastrointestinais e transtornos alimentares (MAYER et al., 2014).

No que diz respeito à dieta, os alimentos ricos em gordura e açúcar, e com baixo conteúdo de fibras, como aqueles processados ou ultraprocessados favorecem o desequilíbrio da microbiota intestinal (LEE et al, 2022). Outro ponto importante é que os sintomas característicos do TEA, como problemas de sono, sensoriais e dificuldades de comunicação e linguagem também podem ser agravados pelos sintomas gastrointestinais nessa população (como a constipação crônicas, alergias ou intolerâncias alimentares, deficiências de enzimas digestivas e outros) (CRYAN et al, 2012).

Diante do exposto, este projeto de pesquisa tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura para investigar as alterações na microbiota intestinal e as possíveis implicações na sintomatologia gastrointestinal e neurocomportamentais no público pediátrico com Transtorno do Espectro Autista.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar as alterações na microbiota intestinal e as possíveis implicações na sintomatologia gastrointestinal e neurocomportamentais no público pediátrico com Transtorno do Espectro Autista.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a diversidade da microbiota intestinal, a composição de microrganismos e a presença de disbiose no público pediátrico com Transtorno do Espectro Autista.
- Identificar quais vias do organismo podem estar envolvidas com a microbiota intestinal e que exercem influência nas manifestações clínicas neurocomportamentais e nos sintomas gastrointestinais.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Esse método consiste em explorar um tema específico a partir de uma pergunta ampla e analisar a literatura disponível em livros e artigos científicos (ROTHER,2007). Para guiar nossa busca bibliográfica, utilizamos a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho) na definição da pergunta de

pesquisa. A revisão narrativa buscou responder à pergunta norteadora: "No público pediátrico com Transtorno do Espectro Autista (TEA), como alterações da microbiota intestinal podem intervir na sintomatologia gastrointestinal e neurocomportamental?".

Realizamos uma busca nas bases de dados PubMed, SCOPUS, Web of Science e EMBASE no período de maio a setembro de 2023. Utilizamos os descritores “Autism Spectrum Disorder” e “Dysbiosis” indexados no catálogo dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados pelo operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, como relatos de caso, estudos transversais, caso-controle, coorte e ecológicos, que sejam disponibilizados de forma completa e gratuita em sua versão original, publicados nos últimos dez anos (de 2014 a 2023), em inglês ou português brasileiro, com público pediátrico (zero a dezenove anos incompletos) diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e que, após a leitura do resumo, apresentassem desfechos relacionados a disbiose. Os critérios de exclusão dos artigos foram artigos de revisão bibliográfica, meta-análise, pesquisa qualitativa e estudos experimentais.

Os artigos foram analisados seguindo o fluxograma do PRISMA que representa o processo de busca e seleção dos artigos. Para gerenciar os dados dos artigos utilizamos o software Mendeley. Com a amostra final do artigo, foi realizado uma leitura analítica com base nos critérios de análise selecionados, que são: alterações na composição microbiana; alterações com possível relação com o eixo intestino-cérebro e as implicações das alterações na microbiota na sintomatologia do TEA. Após verificação dos critérios, de modo independente pelas alunas, obteve-se concordância sobre os artigos selecionados, sendo, portanto, incluídos dez artigos para integrar a presente revisão narrativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA L.B.; MARINHO C.B.; SOUZA C.S.; CHEIB V.B.P. Disbiose intestinal. **Revista Brasileira Nutrição Clínica**, Belo Horizonte, v.24, n.1, p.58-65, 2009. Disponível em: Sem título-11 (uece.br). Disponível em:<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1747329>>. Acesso em: 27 out. 2023.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-5 5.ed. Porto Alegre. Artmed, 2014. Disponível em:<<https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. USA: Data and Statistics on ASD; c2020. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/ncbdd/autism/data.html>>. Acesso em: 27 out. 2023.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701–712,2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrn3346>>. Acesso em: 27 out 2023.

CUPERTINO, M. D. C. et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **ABCs Health Sciences**, v. 44, n. 2,2019. Disponível em: <[44abcs120.pdf \(bvsalud.org\)](44abcs120.pdf (bvsalud.org))> Acesso em: 27 out. 2023.

DARGENIO, V. N. et al. Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota–Gut–Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder. **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1620, 2023. Disponível em: <[Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota–Gut–Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder - PMC \(nih.gov\)](Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota–Gut–Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder - PMC (nih.gov))>. Acesso em: 20 nov. 2023.

FLINT, H. J. et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 10, p. 577–589, 2012. Disponível em: <<The role of the gut microbiota in nutrition and health | Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology>>. Acesso em: 27 out. 2023.

JARCZAK, D.; NIERHAUS, A. Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11740, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570384/>>. Acesso em: 20 nov. 2023.

LEE, J.-Y.; TSOLIS, R. M.; BÄUMLER, A. J. The microbiome and gut homeostasis. **Science**, v. 377, n. 6601,2022. Disponível em: <<The microbiome and gut homeostasis | Science>>. Acesso em: 27 out. 2023.

MARTIN, C. R. et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, n. 2, p. 133–148, 2018. Disponível em: <[The Brain-Gut-Microbiome Axis - PMC \(nih.gov\)](The Brain-Gut-Microbiome Axis - PMC (nih.gov))>. Acesso em: 27 out. 2023.

MARTINS, F. DO N. P.; CUNHA, L. B. G.; LACERDA, E. M. DA C. B. Alterações Na Microbiota Gastrointestinal de Crianças com Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão

Sistemática. **Psicologia e Saúde em Debate**, v. 7, n. 2, p. 169–180, 13 out. 2021. Disponível em:<<https://psicodebate.dpgsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/776/502>>. Acesso em: 27 out. 2023.

MAYER, E. A. et al. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 46, p. 15490–15496, 2014. Disponível em: <[Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 27 out. 2023.

PAULA, C. S. et al. Autism in Brazil: perspectives from science and society. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, p. 2–5, 2011. Disponível em:<[SciELO - Brazil - Autism in Brazil: perspectives from science and society](#)>. Autism in Brazil: perspectives from science and society >. Acesso em: 27 out. 2023.

ROTHER, E. T. Systematic literature review X narrative review. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007. Disponível em: <[SciELO - Brazil - Revisão sistemática X revisão narrativa](#)>. Revisão sistemática X revisão narrativa >. Acesso em: 27 out. 2023.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. **Cell**, v. 164, n. 3, p. 337–340, 2016. Disponível em:<[Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans: Cell](#)>. Acesso em: 11 dez. 2023

TRABULSI L.R et Al. **Microbiologia**. 4.ed. São Paulo. Atheneu, 2005.

WORLD Health Organization. Autism. Geneva, c2023. Disponível em:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.>. Acesso em: 20 nov. 2023.