

A relação do transtorno do espectro autista e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa

The relationship between autism spectrum disorder and intestinal dysbiosis: an integrative review

Suellen Monike do Vale Sabino ¹ , Monica de Oliveira Belém ² 

1. Discente do curso de Biomedicina, Centro Universitario Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Docente do curso de Biomedicina, Centro Universitario Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivos: evidenciar as relações e a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal. **Métodos:** revisão integrativa realizada segundo a pergunta norteadora: Existe comprovação científica entre a relação do TEA e disbiose intestinal que favoreça a melhora na prática clínica e indicações de possíveis respostas? Buscou-se por artigos publicados entre janeiro de 2016 e janeiro de 2021, nas bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS, GOOGLE ACADÊMICO. Foram utilizados os descritores (DeCS): “Transtorno do Espectro Autista”; “Microbiota gastrointestinal”; “Disbiose”, associados pelo operador booleano “E”. Foram incluídos artigos de revisões bibliográficas, completos, originais, limitados aos idiomas inglês e português brasileiro, publicados nos últimos cinco anos, e que, após leitura do resumo, estivessem dentro do escopo da revisão. **Resultados:** Foram identificados 52 manuscritos e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 11 artigos que evidenciam o agravamento do TEA por fatores intrínsecos à microbiota intestinal. **Conclusão:** existe importante influência causal do eixo bidirecional cérebro-intestino-microbiota na etiologia e exacerbação das manifestações clínicas do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal e aos fatores gastrointestinais de origem idiopática.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Microbiota Gastrointestinal; Disbiose Intestinal.

Abstract

Objectives: to highlight the relationships and the existence of Autistic Spectrum Disorder aggravation due to intestinal dysbiosis. **Methods:** integrative review conducted according to the guiding question: Is there scientific evidence of the relationship between ASD and intestinal dysbiosis that favors improvement in clinical practice and indications of possible answers? We searched for articles published between January 2016 and January 2021 in databases: PubMed, SciELO, LILACS, and GOOGLE ACADEMIC. The following descriptors (DeCS) were used: “Autistic Spectrum Disorder”; “Gastrointestinal microbiota”; “Dysbiosis”, associated with the Boolean operator “AND”. We included literature review articles, complete, original, limited to English and Brazilian Portuguese languages, published in the last five years, and which, after reading the abstract, were within the scope of the review. **Results:** 52 manuscripts were identified, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were considered that show the worsening of ASD due to factors intrinsic to the intestinal microbiota. **Conclusion:** there is an important causal influence of the bidirectional brain-gut-microbiota axis in the etiology and exacerbation of clinical manifestations of Autism Spectrum Disorder due to intestinal dysbiosis and gastrointestinal factors of idiopathic origin.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder; Gastrointestinal Microbiota; Intestinal Dysbiosis.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por um conjunto de transtornos desenvolvidos ainda na infância, com início precoce, em que são percebidas dificuldades de interação social, ausência da comunicação e comportamentos estereotipados, sendo apresentados em níveis de gravidade e severidade em cada indivíduo¹. Acredita-se que a etiologia dessa desordem se dê por meio de bases multifatoriais². Nos últimos anos, observa-se o aumento da prevalência de 1:54 nascimentos de pessoas com o Transtorno do Espectro Autista (TEA) na população mundial, sendo maior no sexo masculino³. De acordo com o CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*), agência do Departamento de Saúde e Serviço dos Estados Unidos, tornando-se possível, principalmente, por seu

diagnóstico ter-se tornado mais eficiente³. O TEA manifesta-se em todos os grupos sociais, etnias ou raças e em todos os grupos socioeconômicos⁴.

Tendo em vista a prevalência de casos, viu-se a necessidade de criar mecanismos que pudessem instituir inclusão de direitos igualitários e incluir o Transtorno do Espectro Autista como uma deficiência, prevista na Lei N° 12.764 de 27, de dezembro de 2012 (Lei Berenice Piana)⁵. Em sequência, é publicada a Lei N° 13.146 de 06 de julho de 2015 (Estatuto da Pessoa com Deficiência) que passa a assegurar direitos sociais às pessoas portadoras de necessidades especiais. Esta Lei prevê ações e medidas de promoção, direitos e garantias fundamentais,

Correspondente: Mônica de Oliveira Belém; R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180; (85) 3265-8100; monica.obelem@gmail.com

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido em: 8 Dez 2021 Revisado em: 15 Dez 2022; Aceito em: 20 Dez 2022

inclusão social, educação, trabalho, direitos sociais de lazer, cultura, esporte e turismo, cidadania, acessibilidade, igualdade, ausência, discriminação, prioridade, direito à vida e à saúde, reabilitação, habilitação, previdência e assistência social, transporte, mobilidade urbana, informação, meios de comunicação, direitos políticos, judiciário, criação de Lei Penal Crime e infração⁶.

No Brasil, não se sabe a quantificação de brasileiros autistas. No entanto, a partir da publicação da Lei N° 13.861, de 6 de julho de 2019, deve-se assegurar e promover condições de igualdade e direitos, incluindo as especificidades inerentes ao Transtorno do Espectro Autista nos Censos Demográficos⁷. Em 2020, foi sancionada a Lei N° 13.977, de 8 de janeiro de 2020 (Lei Romeo Mion), que altera a Lei N° 12.764/12 (Berenice Piana) para instituir a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (Ciptea) e outras atribuições, como a utilização da fita quebra-cabeça, símbolo da conscientização do transtorno do espectro autista em estabelecimentos públicos e privados para identificação de prioridade⁸.

O diagnóstico é bastante complexo e, por isso, demanda atenção e assistência de uma equipe multiprofissional⁹. O TEA é caracterizado por apresentar alterações individualizadas para cada paciente, sendo possível notar as primeiras alterações na detecção de padrões de comportamentos repetitivos, no atraso de fala, nas dificuldades de contato visual, no desinteresse em brincadeiras com outras crianças e na dificuldade em interações sociais; estes fatores são detectados por aqueles que, normalmente, convivem com a criança, como pais, familiares e educadores^{9,10}. Atualmente, profissionais especialistas das áreas de neuropediatria ou neurologia infantil têm tido um olhar mais atento a esse público¹⁰. No Brasil, o Sistema Único de Saúde oferece assistência integral a portadores dessa deficiência⁹.

A sintomatologia ainda é representada de forma generalizada, podendo ocorrer simultaneamente a outras comorbidades, a depender do paciente, não sendo relatados cura, regressão ou reversão do quadro clínico². O tratamento não é específico, sendo necessário acompanhamento especializado com equipe interdisciplinar, na garantia de desenvolvimento social, pessoal e intelectual^{2,9}. No tratamento individualizado, mostra-se necessária a utilização de psicofarmacológicos para melhora das comorbidades e alguns prebióticos e probióticos para a melhora dos distúrbios gastrointestinais daqueles que o apresentarem⁴.

A microbiota ou microbioma é o conjunto de organismos presentes em determinado local específico do corpo humano, os quais desempenham papéis fundamentais quer na saúde humana, quer nas doenças¹¹. Microbiota intestinal se refere ao conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal e mantêm uma relação de equilíbrio com o seu hospedeiro¹². Seu desenvolvimento ocorre desde o nascimento, tornando-se estável na fase adulta¹²; sofre alterações e influências durante a vida¹¹, apresentando papel importante no eixo microbiota-intestino-cérebro^{11,13,14}.

A disbiose intestinal refere-se a um desequilíbrio da microbiota intestinal que modifica, quantitativa e qualitativamente, os microrganismos presentes nos intestinos, podendo resultar em doença ou contribuir para o seu desenvolvimento¹⁵. A disbiose intestinal favorece o desequilíbrio da microbiota intestinal, promovendo alterações significativas no sistema imunológico, metabólico, neurológico e nas funções microbióticas que ocasionam o agravamento do Transtorno do Espectro Autista¹⁶. Percebem-se, ainda, condições desfavoráveis para a disbiose intestinal quando apresentam recusa alimentar, carências e/ou deficiências nutricionais, alterações metabólicas, seletividade alimentar e intolerância nutricional, como a caseína e o glúten¹⁷.

Considerando a etiologia ainda desconhecida, associada a questões genéticas, mesmo que sem biomarcadores exatos do TEA, há fortes indícios de que questões ambientais e hábitos familiares podem ser prejudiciais os portadores do transtorno¹⁸. Existe diagnóstico realizado por neuropediatra e neurologista infantil para identificar e realizar estratégias de intervenção¹⁹. A acentuação dos sintomas do TEA devido à disbiose intestinal já é amplamente discutida na literatura²⁰. Buscam-se estratégias que possam contribuir para uma melhora nesses sintomas, o que acarretaria um melhor desenvolvimento nos portadores desse transtorno. Diante disso, este estudo teve como objetivo relacionar a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal, contribuindo para identificação de aspectos relevantes que podem acentuar o quadro clínico, e evidenciar as relações e a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal.

MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida em seis etapas, a saber: a identificação do tema e a seleção da hipótese, a utilização de critérios de inclusão e exclusão de artigos na literatura, bem como a retirada de informações que pudessem contribuir para este estudo de modo a subsidiar a criação de um banco de dados em que esses artigos pudessem ser caracterizados, organizados, interpretados, analisados, avaliados e sintetizados em forma sistemática para, assim, serem incluídos/atribuídos nesta revisão²¹.

A revisão integrativa foi realizada em torno da pergunta norteadora: Existe comprovação científica entre a relação do Transtorno do Espectro Autista com a disbiose intestinal, a qual favoreça a melhora na prática clínica e as indicações de possíveis respostas?

Foram realizadas buscas amplas e sensíveis de artigos nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *LILACS*, *GOOGLE ACADÊMICO DeCS*. Foram utilizados descritores “*Transtorno do Espectro Autista*”; “*Microbiota gastrointestinal*”; “*Disbiose*” indexados no catálogo dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados pelo operador booleano “E”. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos do tipo revisões bibliográficas, completos,

originais, limitados aos idiomas inglês e português brasileiro, publicados nos últimos 5 anos (01/2016 – 01/2021), e que, após a leitura do resumo, estivessem dentro do escopo da revisão. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos publicados anteriormente ao ano de 2016, estudos que utilizaram como público-alvo adolescentes ou adultos portadores do TEA, comorbidades associadas (obesidade ou Síndrome do Intestino Irritável), estudos incompletos ou com texto completo indisponível para acesso, artigos fora do escopo da revisão e artigos duplicados em mais de uma base de dados.

Foi realizada uma leitura analítica com finalidade de ordenar e selecionar as informações contidas nas fontes que possibilitassem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa. A determinação dos critérios foi realizada em concordância com a pergunta norteadora do trabalho. A análise dos manuscritos ocorreu da seguinte forma: leitura, descrição dos dados e construção do quadro sinóptico. Por seguinte, foi feita a leitura detalhada das publicações e a análise de conteúdo dos artigos, agrupando-os por semelhanças temáticas.

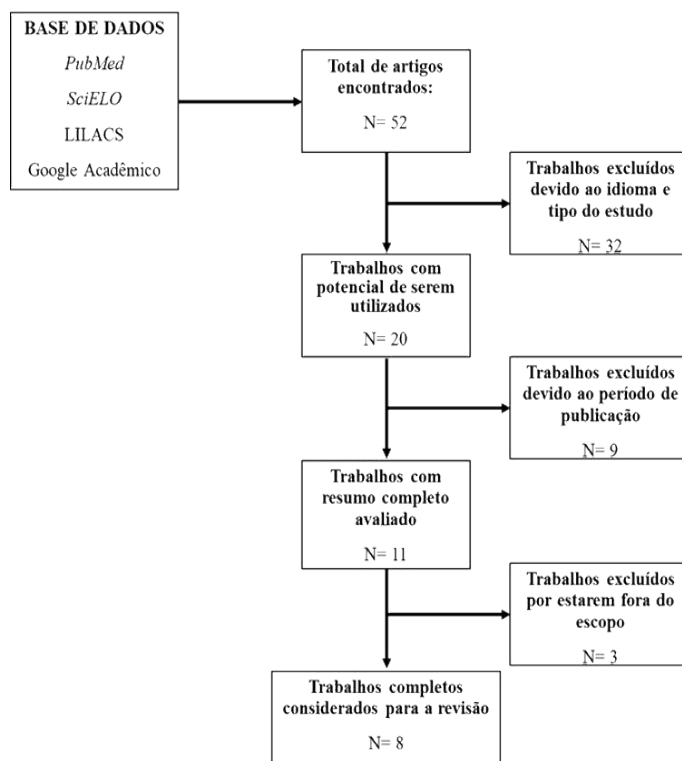
A análise dos dados deu-se por meio da proposta de Minayo (2012) para estudos qualitativos, incluindo pré-análise, exploração do material e tratamento dos dados, interpretação dos resultados e elaboração das categorias temáticas do estudo²².

Após a seleção e a análise crítica, os estudos foram dispostos em quadro sinóptico, contendo identificação dos autores, ano de publicação do artigo, objetivo do estudo, tipo de estudo, principais conclusões, base de dados e composição das categorias analíticas que responderam à pergunta norteadora da pesquisa, sendo elas: “Epidemiologia e desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista” e “Comportamento alimentar e distúrbios gastrointestinais associados ao Transtorno do Espectro Autista” e “Microbiota intestinal e disbiose associados ao Transtorno do Espectro Autista”.

RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 52 artigos nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, LILACS, GOOGLE ACADÊMICO DeCS, que pudessem contruir para a hipótese levantada. Ao serem aplicados o critério de inclusão de tipo de estudo e idioma, foram excluídos 32 artigos. Outro critério utilizado foi o tempo de publicação de janeiro de 2016 a janeiro de 2021. Por não apresentarem contribuição significativa para esta revisão, foram excluídos 9 artigos que estavam fora do tempo pré-estabelecido, ficando, assim, com 11 artigos, dos quais três foram excluídos por estarem fora do escopo do trabalho, após leitura dos resumos. Assim, 8 artigos foram considerados na íntegra para compor esta revisão (figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos para a revisão.



Fonte: Elaborado pela autora.

DISCUSSÃO

Epidemiologia e desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista

Nos últimos anos, observa-se o aumento da prevalência dos casos de pessoas com o Transtorno do Espectro Autista (TEA) na população mundial. De acordo com o CDC, (2020)³ (*Centers for Diseases Control and Prevention*), agência do Departamento de Saúde e Serviço dos Estados Unidos, é possível observar aumento anual. Foi, inicialmente, apresentado, no ano de 2004, 1 em cada 166 casos diagnosticados. Esta estimativa tem crescido consideravelmente. Entre os anos de 2010 a 2016, foi observada a prevalência dos casos com aumento de 1:58 indivíduos²³.

São utilizados critérios, instrumentos e avaliações no desenvolvimento global desses indivíduos para esse diagnóstico precoce. Sendo confirmado e havendo necessidade, o paciente terá um atendimento e uma avaliação mais específica²⁴. O TEA manifesta-se em todos os grupos sociais, etnias ou raças e em todos os grupos socioeconômicos. Sua prevalência é maior em indivíduos do sexo masculino, em detrimento daqueles do sexo feminino, na proporção de 4:1⁴.

Norte (2017)² demonstrou que a prevalência mundial apresenta variações devido às condições geográficas. Um dos principais

4 Relação transtorno do espectro autista e disbiose intestinal

fatores a serem avaliados são o tamanho amostral e os estudos realizados. Esse aumento na prevalência não é bem explicado, pois ele pode apresentar resultados discrepantes a depender dos critérios utilizados para o diagnóstico. Sabe-se da importância da prevalência mundial/global do autismo², pois, apenas assim, seria possível um sistema de monitoramento do transtorno em conjunto com o diagnóstico precoce, para garantir um monitoramento epidemiológico preciso, buscar diferentes estratégias e ferramentas de diagnósticos, melhorando, assim, seu prognóstico.

O possível aumento de prevalência é relativo, pois vivemos momentos atípicos em que crianças têm sido cogitadas ao diagnóstico do TEA, existindo comportamentos, como atraso de fala, comparações ao processo de desenvolvimento com os outros filhos e/ou outras crianças, dificuldade de socialização, contato visual empobrecido, não atendendo ao chamado e à forma de brincar como sinais de alerta para procura por profissionais especializados de saúde capacitados para este diagnóstico^{4,10}.

Segundo Braga (2018 p. 22)²⁵ “O Transtorno do Espectro Autista é uma condição permanente que se manifesta desde a tenra infância persistindo por toda vida, evoluindo para uma condição mais ou menos funcional, dependendo do sujeito e as intervenções iniciadas, realizadas e continuadas.” Portanto, não se fala de cura, pois ainda não existem comprovações de uma possível regressão ou reversão sobre o quadro sintomático das crianças com o TEA¹⁸.

Enders e colaboradores (2020)¹ sugerem que é possível a identificação de indicadores que demonstram a relação de fatores fenotípicos ampliados do autismo nos genitores dos filhos com TEA. Acredita-se apresentar traços de personalidade que parecem corresponder às características comportamentais das áreas que compõem o transtorno, se comparadas a crianças que não apresentam o transtorno. Apesar de os demais parentes não preencherem os critérios para o diagnóstico clínico do transtorno, expressam traços de personalidade e sintomas subclínicos que vão do nível mais leve a um nível moderado da condição¹.

A sintomatologia ainda é representada de forma generalizada, heterogênea de outras manifestações clínicas, que são consideradas comorbidades desse espectro, apresentando maior prevalência que outras já assim observadas². O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2014)¹⁹ afirma que a gravidade estará relacionada com padrões de comportamento restritos, repetitivos, ausência da comunicação verbal e não verbal e interesse em suas atividades. Atualmente, profissionais especialistas das áreas neuropediatria ou neurologista infantil têm tido um olhar atento para este público, verificando possíveis sinais e sintomas, tornando, assim, diagnósticos confirmatórios nos primeiros três anos de vida²⁶.

O quadro 1 apresenta os principais achados dos artigos que estudam a epidemiologia da doença e busca identificar um padrão fenotípico e genotípico para o aparecimento dos sinais e sintomas característicos do Transtorno do Espectro Autista.

Quadro 1. Fatores epidemiológicos e de desenvolvimento associados ao Transtorno do Espectro Autista.

| Autor/Ano | Título | Base de Dados | Objetivo | Conclusões | Categorias |
|----------------------------------|---|---------------|---|---|---------------------------------|
| ENDERS et al., 2020 ¹ | Fenótipo ampliado do autismo e habilidades pragmáticas em pais e mães de crianças com e sem transtorno do espectro autista. | SciELO/PubMed | Comparar indicadores do fenótipo ampliado de autismo e habilidades comunicativo-pragmáticas entre pais e mães de crianças com TEA e pais e mães de crianças com desenvolvimento típico. | Dificuldades em habilidades cognitivas-pragmáticas podem ser um aspecto central e provavelmente específico do fenótipo ampliado de autismo em familiares de crianças com TEA, assim como dificuldades em aspectos estruturais da linguagem, como inteligência verbal. Gerando implicações para a compreensão da possível influência de fatores sociocognitivos familiares na gênese do autismo. | Fatores genotípicos/fenotípicos |
| NORTE, 2017 ² | Prevalência mundial do transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática e metanálise. | SciELO/LILACS | Investigar a prevalência global do Transtorno do Espectro do Autismo por meio da literatura disponível em bancos de dados eletrônicos (1996 a 2016) | No período avaliado, a prevalência do TEA aumentou, ainda por fatores desconhecidos. Identificou prevalência global do TEA de 0,42%, valor abaixo da média da literatura preexistente. | Epidemiologia |

Fonte: Própria Autora.

Comportamento alimentar e distúrbios gastrintestinais associados ao Transtorno do Espectro Autista

Alguns pacientes com TEA demandam tratamento psicofarmacológico relacionado às suas comorbidades e utilização de prebióticos e probióticos para uma melhora em seus distúrbios gastrointestinais⁴. O sistema gastrointestinal é um modelo ideal para analisar a interação entre os genes, as emoções e a microbiota intestinal. A alteração e perturbação da homeostasia intestinal estimula mecanismos de início e exacerbação dos sintomas gastrointestinais concomitantes a comorbidades associadas, explicitando o quão importante é a manutenção da composição da microbiota intestinal e a integração do eixo intestino-microbiota-cérebro¹⁴. Cupertino e colaboradores (2019)²⁷ demonstram que o eixo intestino-cérebro está envolvido tanto na etiologia, quanto nas manifestações clínicas do TEA. Porém, não sendo certo se alterações intestinais são causa ou consequência das alterações neurológicas.

LAZARO et al. (2019)¹⁷ propuseram a validação da *Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no Transtorno do Espectro Autista*, que visou identificar as dimensões do comportamento alimentar que se encontravam alteradas nos pacientes com TEA. A Escala visou proporcionar um direcionamento mais específico em relação à terapêutica, pois indica que pessoas com o Transtorno do Espectro Autista apresentam inabilidades motoras orais relacionadas à mastigação e à deglutição, problemas gastrointestinais e disfunção sensorial, visto que vem influenciar, de forma direta ou indireta, os problemas comportamentais e alimentares.

Segundo Neto e Marques (2019, p.2)¹⁸, “a criança com autismo tem condição complexa, sobre a qual ações nutricionais corretas e eficazes contribuem para o progresso na qualidade de vida desses indivíduos, observando efeitos preventivos em carências nutricionais na infância.” Se comparadas a pessoas não

diagnosticadas, estas podem apresentar seletividade alimentar, restrição alimentar e preferência por alguns alimentos. Tais situações podem ocasionar problemas de processamento sensoriais e seu possível agravamento, gerando aumento de sintomas idiopáticos como diarreia, constipação, dor, distensão abdominal, obesidade, síndrome do intestino irritável e doenças inflamatórias¹⁶.

Para Dias e colaboradores (2021)¹⁶, a adoção da terapia nutricional para minimizar desconfortos gastrointestinais na qualidade de vida do paciente, com alimentos frequentemente deficientes em crianças com TEA, pode ser uma opção de tratamento eficiente para sintomas gastrointestinais e comportamentais, ainda que essa terapia seja dificultada pela alta seletividade alimentar nessas crianças. Como ainda não existem instrumentos de monitoramento e avaliação para esses critérios, a utilização da *Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no TEA* seria uma opção ao auxílio no reconhecimento dos comportamentos alimentares dos pacientes¹⁷.

A criança com autismo apresenta seletividade alimentar, recusa alimentar por cheiro, sabor, cor, textura e determinados alimentos, ocasionando carências nutricionais, provocando, assim, impactos fisiológicos¹⁷. Oliveira Mariano e colaboradores (2019)²⁸ sugerem que crianças autistas apresentam, além da seletividade alimentar, desenvolvimento de problemas alimentares alérgicos, sendo necessário isenção de caseína e glúten, apresentando, assim, uma melhora dos sintomas. Além disso, sugere, ainda, o uso consciente de antibióticos pelas crianças autistas, uma vez que esses podem causar desequilíbrio intestinal, devido ao impacto da alteração da flora intestinal no desenvolvimento da doença secundária.

O quadro 2 apresenta os principais achados dos artigos que estudam comportamento alimentar e distúrbios gastrintestinais associados ao Transtorno do

Quadro 2. Comportamento alimentar e distúrbios gastrintestinais associados ao Transtorno do Espectro Autista

| Autor/Ano | Título | Base de Dados | Objetivo | Conclusões | Categorias |
|--------------------------------------|--|---------------|---|---|--|
| CUPERTINO et al., 2019 ²⁷ | Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro | LILACS/SciELO | Revisar, sistematicamente, os estudos sobre distúrbios alimentares e do trato gastrointestinal apresentado pelo indivíduo portador do TEA, a fim de compreender como o comportamento alimentar influencia na etiopatogênese e nas manifestações clínicas da doença, com foco no eixo intestino-cérebro. | O eixo intestino-cérebro está envolvido tanto na etiologia, quanto nas manifestações clínicas do TEA. Porém, não sendo certo se alterações intestinais são causa ou consequência das alterações neurológicas. | Comportamento alimentar / Distúrbios Gastrointestinais |

| Autor/Ano | Título | Base de Dados | Objetivo | Conclusões | Categorias |
|----------------------------------|--|-------------------------|---|--|--|
| OLIVEIRA MARIANO, et al., 201928 | Autismo e as desordens gastrointestinais | SciELO/Google Acadêmico | Verificar a possível relação das doenças gastrointestinais e hábitos alimentares das crianças que apresentam transtorno do espectro autista | Alimentos com caseína e glúten intensificam sintomas gastrointestinais em crianças com TAE, e a eliminação desses alimentos repercute melhoras nos sintomas GI. O TEA foi relacionado com a microbiota intestinal devido a antibióticos ocasionarem desequilíbrio intestinal, sugerindo medidas de controle sobre o constante uso de antibióticos e o impacto da alteração da flora intestinal no desenvolvimento da doença. | Comportamento alimentar / Distúrbios Gastrointestinais |
| LAZARO et al., 201917 | Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no Transtorno do Espectro Autista: estudo de validação | SciELO | Construir os itens e realizar a validade de conteúdo e construto da Escala de Comportamento Alimentar do Autismo. | A escala visa identificar as dimensões do comportamento alimentar que se encontram alteradas, proporcionando um direcionamento mais específico em relação à terapêutica, podendo, também, ser utilizada para mensurar a evolução do tratamento. | Comportamento alimentar |
| DIAS et al. 202116 | Influência de sintomas gastrointestinais na qualidade de vida em crianças portadoras do Transtorno do Espectro Autista | Google Acadêmico | Avaliar como as alterações gastrointestinais afetam a qualidade de vida das crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) | Para minimizar desconfortos gastrointestinais na qualidade de vida do paciente, a terapia nutricional com alimentos frequentemente deficientes em crianças com TEA pode ser uma opção de tratamento eficiente para sintomas gastrointestinais e comportamentais, ainda que essa terapia seja dificultada pela alta seletividade alimentar nessas crianças. | Comportamento alimentar / Distúrbios Gastrointestinais |

Fonte: Própria Autora.

Microbiota intestinal e disbiose associados ao Transtorno do Espectro Autista

De acordo com Murray, Rosenthal, Pfaller, (2020 p. 6)¹¹, a disbiose é caracterizada por um conjunto de alterações na microbiota intestinal, gerando, nos indivíduos, diminuição das bactérias que proporcionam benefícios e aumento gradativo daquelas que promovem doenças. Evidências comprovam que a disbiose intestinal pode comprometer a composição e a função da microbiota, promovendo alterações no sistema imunológico e metabólico, podendo favorecer o desenvolvimento de diversas doenças metabólicas, autoimunes, neurológicas, diabetes tipo II, obesidades e Transtorno do Espectro Autista¹³.

A microbiota ou microbioma normal é o conjunto de microrganismos presentes em um determinado local específico de até 95% ou mais dos indivíduos. Desempenhando papéis essenciais como atividades metabólicas, imunológicas e

estimulando a imunidade e a prevenção de organismos patogênicos²⁹. A microbiota sofre influência por vários aspectos do indivíduo, desde sua alimentação, exposição e administração de fármacos¹¹. Embora muitos critérios sejam adotados, as doenças, os genes disfuncionais e os fatores, como a disbiose intestinal, têm favorecido o aumento de doenças/distúrbios neurológicos e psicológicos, como o Transtorno do Espectro Autista, a depressão e o *Parkinson*, devido aos intestinos delgado e grosso apresentarem a interação entre a microbiota e o epitélio intestinal. O aumento da permeabilidade intestinal permite que metabólitos bacterianos alcancem a circulação sistêmica, desencadeando uma resposta inflamatória, que atinge áreas cerebrais e a micróglia³⁰.

Estudos dos últimos anos têm tornado possível a identificação e o desenvolvimento de estudos metagenômicos acerca da microbiota intestinal e sua manutenção da saúde e o desenvolvimento de doenças no ser humano^{13,29}. Percebem-se

7 Relação transtorno do espectro autista e disbiose intestinal

condições desfavoráveis para ocorrência da disbiose intestinal, podendo ser ocasionada por carências e/ou deficiências nutricionais, alterações metabólicas, doenças inflamatórias e utilização de antibióticos.

A microbiota apresenta um papel importante no desenvolvimento humano. Com avanço em seu conhecimento, é entendido como uma interligação aos sistema imunológico e metabólico, sendo possível reconhecer e favorecer uma melhora no quadro de disbioses e doenças associadas a ela. A microbiota intestinal tem papel importante no desenvolvimento e na função do sistema nervoso, exercendo comunicação bidirecional, por meio das vias neuronal, endócrina, imune e/ou metabólica, por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro¹⁴.

Em indivíduos diagnosticados com TEA, observam-se, principalmente, sintomas neurológicos e digestórios, estando as intervenções nutricionais como principais terapêutica, na melhora das sintomatologia clínica, com o foco no eixo intestino-cérebro²⁷. De acordo com Weiss e Hennem (2017, p.8)³¹, a microbiota intestinal desempenha papel importante na regulação e poderá sofrer desregulação de suas funções a depender de mudanças do hospedeiro e mudanças externas a ele.

Para Oliveira e colaboradores (2020)³², o TEA é caracterizado por transtorno de neurodesenvolvimento, sendo possível relacionar a existência de alterações nos hábitos alimentares e nos distúrbios gastrointestinais, ocasionando o agravamento em sua sintomatologia e provocando um desequilíbrio funcional a ele. A microbiota intestinal tem sido capaz de influenciar as complexas relações entre o eixo intestino-cérebro em sua comunicação bilateral. Existe a hipótese de portadores do TEA apresentarem alterações alimentares e não desenvolverem positivamente a microbiota intestinal, o que resultará em alterações comportamentais.

Existem hipóteses de que alterações na composição da microbiota intestinal dos portadores do Transtorno do Espectro Autista esteja associada à sua gênese, apesar de suas causas

ainda serem desconhecidas¹⁶. Albuquerque e colaboradores (2021)³³ sugerem que, embora a relação entre a disbiose e o TEA seja descrita na literatura, essa relação ainda não seja completamente clara, uma vez que ainda não se está completamente clara a interferência de tratamentos com antimicrobianos, probióticos e transplante de microbiota fecal na melhora comportamental e o papel da microbiota nessas condições.

A microbiota intestinal é composta de, aproximadamente, 1000 espécies de bactérias colonizadoras do trato gastrointestinal, como as dos gêneros *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Enterobacteriaceae*, existindo uma relação simbiótica entre o hospedeiro e os microrganismos, podendo ser benéficas ou patogênicas, variando de acordo com a localização e a concentração no trato gastrointestinal¹¹. As crianças com TEA apresentam sintomas gastrointestinais frequentes, e essa incidência ocorre de forma provável pelo aumento da colonização populacional de bactérias do gênero *Clostridium*. Fatores como má absorção intestinal, seletividade alimentar têm ocasionado deficiências nutricionais e anormalidades gastrointestinais no comportamento dessas crianças²⁸.

Nota-se em indivíduos com TEA prevalência de disfunções gastrointestinais e disbiose intestinal e presença dessas comorbidades como fator desencadeador ou agravamento dos sintomas³². Nota-se maior frequência e severidade de disfunções gastrointestinais em crianças com TEA e crianças não diagnosticadas, desde a disbiose como fator primordial, sendo necessária a introdução de intervenções que possam melhorar o quadro clínico¹⁶. Existe, ainda, a relação do uso de prebióticos e probióticos como uma melhora neste tratamento para disbiose intestinal, pois favorecerá o equilíbrio da microbiota, garantindo melhora na sintomatologia gastrointestinal e na qualidade de vida do paciente com TEA^{20,32,33}.

O quadro 3 apresenta os principais achados dos artigos que estudam microbiota intestinal e disbiose associados ao

Quadro 3. Influência da microbiota intestinal e repercussões da disbiose associados ao Transtorno do Espectro Autista.

| Autor/Ano | Título | Base de Dados | Objetivo | Conclusões | Categorias |
|-------------------------------------|---|------------------|--|--|----------------------------------|
| OLIVEIRA et al., 2020 ³² | Correlação entre disbiose e outros distúrbios gastrointestinais com o Transtorno do Espectro Autista. | Google Acadêmico | Realizar um levantamento sobre as evidências científicas a respeito da prevalência de disfunções gastrointestinais e disbiose intestinal em indivíduos com TEA e a presença dessas comorbidades como fator desencadeador ou de agravamento dos sintomas. | Existem evidências da associação entre disbiose e TEA, evidência da influência de distúrbios gastrointestinais e disfunção da microbiota intestinal no aumento da severidade dos sintomas do TEA | Microbiota Intestinal e Disbiose |

| Autor/Ano | Título | Base de Dados | Objetivo | Conclusões | Categorias |
|----------------------------|---|------------------|---|--|----------------------------------|
| ALBUQUERQUE et al., 202133 | Transtorno do Espectro Autista e alteração da microbiota intestinal | Google Acadêmico | Analisar a relação entre a disbiose intestinal e o Transtorno do Espectro Autista | Embora a relação entre a disbiose e o TEA seja descrita na literatura, alguns tópicos ainda permanecem em aberto, como a interferência de tratamentos com antimicrobianos, probióticos e transplante de microbiota fecal na melhora comportamental e o papel da microbiota fúngica nessas condições. | Microbiota Intestinal e Disbiose |

Fonte: Própria Autora.

CONCLUSÃO

Esta revisão apresentou evidências que podem comprovar a existência do agravamento do Transtorno do Espectro Autista devido à disbiose intestinal, intensificado, principalmente, por fatores gastrointestinais de origem idiopática. Foi possível a identificação de estudos que comprovassem nesses pacientes carências nutricionais, seletividade alimentar, ocasionando o desequilíbrio na microbiota intestinal, que pode ser responsável pelo início e agravamento da disbiose. São relevantes ao quadro clínico carências de vitaminas, intolerância a alguns alimentos, utilização de antibióticos, desenvolvimento de Síndrome do Intestino Irritável e obesidade, devido à compulsão por alguns alimentos específicos, corroborando os fatores gastrointestinais gerados.

O agravamento dos sintomas típicos do TEA parem estar associados à disbiose, devido ao desenvolvimento de um processo inflamatório na mucosa intestinal e consequente aumento da permeabilidade intestinal, acarretando alterações neurológicas, metabólicas e de comportamento atribuídas ao quadro clínico. Por fim, conclui-se haver importante influência causal do eixo bidirecional cérebro-intestino-microbiota na etiologia e exacerbação das manifestações clínicas do TEA, sem comprovações, até o momento da publicação dessa revisão, de que as alterações periféricas dos componentes *intestino-microbiota* disparam os primeiros sintomas ou se o componente central *cérebro* é quem inicia essa via de comunicação e sinais que iniciam e agravam os sintomas do Transtorno do Espectro Autista.

REFERÊNCIAS

- Endres RG, Sbicigo JB, Salles JF, Bosa CA. Fenotipo ampliado do autismo e habilidades pragmáticas em pais e mães de crianças com e sem transtorno do espectro autista. *Av. Psicol. Latinoam.* 2021 Jul; 38(2): 116-131. doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.7855>.
- Norte DM. Prevalência mundial do transtorno do espectro do autismo: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017 [acesso 2021 Abr 9]. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/178988/001063354.pdf?sequence=1>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalencia del autismo levemente más alta según informe de la Red ADDM de los CDC. United States; 2020 [acesso 2021 Abr 02]. Disponível em: https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_prevalencia-autismo_042618.html.
- Jibson MD, Seyfried LS. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5.ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- BRASIL (2012); Casa Civil. Política Nacional nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012. Lei nº 12.764, de 27 de Dezembro de 2012: Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990.. Brasília, 27 dez. 2012. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12764.htm. Acesso em: 02 abr. 2021.
- Brasil. Lei nº 13.146 nº 13.146, de 06 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2015 Jul 6 [acesso 2021 Abr 2]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/l13146.htm.
- Brasil. Lei nº 13861, de 18 de junho de 2016. Altera A Lei nº 7.853, de 24 de Outubro de 1989. para incluir as especificidades inerentes ao transtorno do espectro autista nos censos demográficos. [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2016 Jun 18 [acesso 2021 Abr 2]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/l13861.htm.
- Brasil. Lei Nº 13.977 nº 13.977, de 08 de janeiro de 2020. Altera a Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012 (Lei Berenice Piana), e a Lei nº 9.265, de 12 de fevereiro de 1996, para instituir a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (Ciptea), e dá outras providências. [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2020 Jan 8 [acesso 2021 Abr 2]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/l13977.htm.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acesso 2021 Abr 14]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf Acesso em: 14 de Abril de 2021.
- Volkmar, Fred R, Wiesner LA. Autismo: guia essencial para compreensão e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2019.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfäller MA. Microbiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020.

9 Relação transtorno do espectro autista e disbiose intestinal

- 12 Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat rev Gastroent hepatol.* 2012 [acesso 2021 Maio 28]; 9(10): 577-89. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro>.
- 13 Passos MCF, Moraes JP Filho. Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arqui Gastroenterol.* 2017; 45(3): 255-262. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-31>.
- 14 Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepulveda-Villegas M, Roman S. (2017). Genes, emotions and gut microbiota: The next frontier for the gastroenterologist. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(17): 3030. doi:10.3748/wjg.v23.i17.3030.
- 15 Gomes APP. A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença [tese]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2017 [acesso 2021 Maio 28]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36100/1/MICF_Ana_Patricia_Gomes.pdf.
- 16 Dias PAR, Martins ER, Guazzelli JI, Póvoa k CC, Silva LM B, Araújo LB, et al. Influência de sintomas gastrointestinais na qualidade de vida em crianças portadoras do Transtorno do Espectro Autista. *Rev Eletr Acer Saúde.* 2021; 13(3): e6582. doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e6582.2021>.
- 17 Lázaro CP, Siquara GM, Pondé MP. Escala de Avaliação do Comportamento Alimentar no Transtorno do Espectro Autista: estudo de validação. *J Bras Psiqui.* 2019; 68(4): 191-199. doi: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000246>.
- 18 Farias JE Neto, Marques KMB, Almeida SG. Microbiota intestinal de crianças com autismo: uma revisão bibliográfica [TCC]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2019 [acesso 2021 Jun 8]. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/14530/1/Jorge%20Ery%20Farias%20Neto%20e%20Kelli%20Machado%20Bastos%20Marques.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2021.
- 19 American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtorno - DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014. 948 p.
- 20 Gonçalves CMR, Macedo HS, Fernandes LNM, Araújo IDS, Araújo RPC, Carvalho JF. O uso probiótico no transtorno do espectro autista e na esquizofrenia: revisão narrativa da literatura. *Rev Ciênc Med Biol.* 2020; 19(4): 606-619. doi: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v19i4.37931>
- 21 Mendes KS, SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira e GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto enferm.* 2008; 17(4): 758-764. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
- 22 Minayo MCS. Análise qualitativa: teoria, passos e fidedignidade. *Ciênc saúde coletiva*, 2012 [acesso 2021 Set 09]; 17: 621-626. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/39YW8sMQhNzG5NmpGBtNMf/?lang=pt&format=pdf>.
- 23 Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Baio J, Washington A, Di Rienzo M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020; 69(No. SS-4):1-12. doi: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1external%20icon).
- 24 Steyer S, Lamoglia A; Bosa CA. A Importância da Avaliação de Programas de Capacitação para Identificação dos Sinais Precoces do Transtorno do Espectro Autista – TEA. *Trends Psychol.* 2018; 26(3): 1395-1410.
- 25 Braga WC. Autismo : azul de todas as cores: guia básico para casais e profissionais. São Paulo: Paulinas; 2018.
- 26 Volkmar FR, Wiesner LA. O que é Autismo? Conceitos de diagnóstico, causas e pesquisas atuais In: *Autismo: guia essencial para compreensão e tratamento.* Porto Alegre: Artmed; 2019. Traduzido por: Sandra Maria Mallmann da Rosa; Federação Portuguesa do Autismo, p. 1-24.
- 27 Cupertino MC, Resende MB, Veloso IF, Carvalho CA, Duarte VF, Ramos GA. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. *ABCS Health Sci;* 44(2): 120-130. doi: <https://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v44i2.1167>. Acesso 14 de Abril de 2021.
- 28 Mariano ACO, Alves AMP, Perles JVC, Defani MA. Autismo e as Desordens Gastrointestinais. *Arq Mudi.* 2019; 23(3): 387-98. doi: <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51565>.
- 29 Cardoso VM. O microbioma humano. Monografia em meio eletrônico [projeto de pós graduação]. Porto (Pt): Universidade Fernando Pessoa; 2015 [acesso 2021 Abr 10]. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5545/1/PPG_21839.pdf.
- 30 Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS., Mittal J, Deth RC., Castejon AM, et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutritional interventions for autism spectrum disorder.* *Nutr Rev.* 2020 Jul; 78(7): 515-531. doi: 10.1093/nutrit/nuz092.
- 31 Weiss GA, Hennem T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug; 74(16): 2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- 32 Oliveira KR, Souza LLADS, Bachur TPR. Correlação entre disbiose e outros distúrbios gastrointestinais com o Transtorno do Espectro Autista. In: *Andrade JV, Toledo LV, Domingos CS, Bachur TPR, organizadores. Geração de conhecimento nas ciências médicas: impactos científicos e sociais [Internet]. Campina Grande: Amplla; 2020 [acesso 2021 Set 14]. p. 208 – 215. Disponível em: <https://ampllaeditora.com.br/books/2020/08/eBook-G.C.-Ciencias-Medicas.pdf#page=209>.*
- 33 Albuquerque JB, Martins DR, Martins OC, Gomes VMDO, Borges FM. Transtorno do Espectro Autista e Alteração da Microbiota Intestinal. *Rev Mult Saúde.* 2020; 2(2): 13. doi: <https://doi.org/10.51161/remss/1170>.

How to cite this article/Como citar este artigo :

Sabino SMV, Belém MO. A relação do transtorno do espectro autista e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa. *J Health Biol Sci.* 2022; 10(1):1-9.