

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES -  
UNIPTAN**

**CURSO DE MEDICINA**

Marcela O'hara Xavier de Vasconcelos Vaidello

Nicole Araújo Mendes Almeida

**A RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O TRANSTORNO DO  
ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

São João Del Rei – MG

2024

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES -  
UNIPTAN**

Marcela O'hara Xavier de Vasconcelos Vaidello

Nicole Araújo Mendes Almeida

**A RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O TRANSTORNO DO  
ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Projeto de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Colaboradora: Profa. Dra. Samyra Guarola Cecílio

São João Del Rei – MG

2024

## RESUMO

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

**PALAVRAS-CHAVE:** Microbiota intestinal. Eixo intestino-cérebro. Transtorno do Espectro Autista.

## ABSTRACT

*Several studies point to a correlation of bidirectional communication between intestinal microbiota and the central nervous system associated with cognitive and neurodegenerative disorders and intestinal symptoms. In this sense, the present study aims to analyze, through an integrative review, the works that evaluate whether there is a relationship between intestinal microbiota and autism spectrum disorder. To build the methodology, two databases of medical-scientific content were consulted: PubMed and Lilacs. The search covered articles in English published between 2014 and 2024, focusing on primary articles. A total of 149 articles were found, of which 134 were excluded because they did not fit the proposed theme, resulting in 13 articles for analysis. During the development of the work, it was observed that the interaction of*

*the intestine-brain axis exerts a strong influence on the intestinal microbiota of individuals on the autism spectrum, which can lead to an imbalance of this microbiota. An important causal influence of the bidirectional brain-gut-microbiota axis was found in the etiology and worsening of clinical manifestations of Autism Spectrum Disorder due to intestinal dysbiosis and gastrointestinal factors of idiopathic origin.*

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

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

TEA - Transtorno do Espectro Autista

GI - Gastrointestinal

IPT - Permeabilidade intestinal

PCR - Avaliação da reação em cadeia da polimerase

PPA - Ácido propiônico

SNC - Sistema Nervoso Central

TMF - Transferência de Microbioma Fecal

EUA- Estados Unidos da América

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 01 - sumarização da coleta de dados.....9

Quadro 02 - descrição dos estudos selecionados em título, autor, revista (com o ano de publicação), local de estudo e o nível de evidência.....11

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>8</b>
2.1 Fontes de dados.....	8
2.2 Critérios de elegibilidade.....	9
2.3 Análise de dados.....	10
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>

## A RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

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

### RESUMO

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

**PALAVRAS-CHAVE:** Microbiota intestinal. Eixo intestino-cérebro. Transtorno do Espectro Autista.

### ABSTRACT

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

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

---

<sup>1</sup> Graduandas do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

<sup>2</sup> Professoras do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos comensais e mutualistas que habitam o trato gastrointestinal humano e que, em condições normais, não causam doenças (1), a sua composição é diversificada por bactérias e outros microrganismos. Neste sentido, estima-se que cerca de 3-40 espécies de bactérias gram-positivas e gram-negativas façam parte do microbioma, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, estando a maior parte presente na região do cólon (2).

A relação mutualista começa com o início da vida, sendo influenciada por diversos fatores internos e externos como: via de parto (normal ou cesárea), tipo de leite recebido, introdução alimentar e alimentos ingeridos ao longo da vida, fatores ambientais, uso de medicamentos como antibióticos, uso de probióticos e prebióticos, fatores genéticos, idade, dentre o e outros (3). Alguns desses fatores podem alterar a homeostase da microbiota e desencadear um quadro de disbiose, um dos exemplos mais comuns é a dieta rica em gorduras e pobre em fibras que está associada a alterações na microbiota intestinal devido a diminuição de bactérias consideradas benéficas e o aumento das bactérias prejudiciais, as quais desencadeiam diversas alterações (4).

Uma vez que a disbiose ocorra, sabe-se que ela pode gerar um desequilíbrio imunológico e metabólico, pois o microbioma atua na promoção da proteção contra patógenos, na maturação do tecido linfóide associado ao intestino, assim como sintetiza vitaminas, influencia o processo digestivo ao cooperar para a manutenção da integridade da barreira intestinal (5,6), promove o aumento da proliferação de patógenos devido a redução da diversidade microbiana, alteração que pode suscitar em outros tipos de desordens imunológicas, bem como contribui no mecanismo fisiopatológico de desregulação neuroendócrina (4).

No que tange à alteração neuroendócrina, vários estudos recentes apontam que a relação do eixo intestino-cérebro ocorre via sistema nervoso autônomo, pela via colinérgica aferente e eferente, de modo que não ocorre apenas o envio de informações do cérebro para a regulação do intestino, mas há também o retorno de informações do intestino para o cérebro (7). Ou seja, as substâncias liberadas no

intestino, como toxinas e mediadores resultantes de alterações da microbiota, podem ser sinalizadas através do nervo vago e atuam sobre o sistema nervoso central (1, 8).

Nesta seara, há vários estudos que comprovam que a microbiota intestinal e sua composição estão conectadas ao desenvolvimento de patologias do sistema nervoso central e podem contribuir, também, para a prevenção de patologias (9, 10, 11). Além disso, algumas revisões de literatura demonstram que a influência de metabólitos secretados pela microbiota no cérebro afetam diretamente a capacidade cognitiva, podendo ter relação com doenças como: distúrbios cerebrais, fragilidade cognitiva, Alzheimer, depressão, dentre outras (12).

Nesse contexto, foi comprovado pela ciência que as patologias têm relação com o eixo cérebro-intestino devido à modulação da microbiota, a qual apresenta efeito positivo na neuroplasticidade, regulando neurotransmissores e barreiras vasculares através do sistema imunológico, endócrino e os metabólitos bacterianos (13, 14)

Com base no exposto até aqui, surge, então, o questionamento: a microbiota tem alguma influência no grau do espectro autista? Sabe-se, como mencionado anteriormente, que o Transtorno do Espectro Autista (TEA) diz respeito a uma disfunção neurológica que gera alterações na cognição, comunicação e relação social, mas também há relatos de alterações no trato digestivo, como diarreia e constipação frequentes (15). Estas alterações teriam relação com os metabólitos gerados pela microbiota intestinal?

Em 1988, foi sugerido pela primeira vez que a neurotoxina da bactéria *Clostridium tetani* poderia estar envolvida na patogênese do TEA (16), ascendendo pelo nervo vago do trato intestinal até o sistema nervoso central.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental complexa que afeta o desenvolvimento social, comunicativo e cognitivo. Os principais sintomas são a diminuição do contato visual, resposta reduzida, falta de referência social, limitação na comunicação verbal e comportamentos inadequados. Além disso, interesses restritos e padrões de comportamento inflexíveis são comuns. Essas características afetam a interação social, desempenho acadêmico e profissional, podendo dificultar a independência e sobrecarregar famílias e a sociedade (17).

O diagnóstico geralmente é feito na infância, com sintomas aparecendo nos primeiros anos de vida. Nos últimos anos, houve um aumento significativo na sua incidência, levando a investimentos consideráveis em pesquisas sobre o tema.

Nessa perspectiva, o interesse do presente trabalho neste tópico surge da crescente incidência de Transtorno do Espectro Autista (TEA), mas também das comuns manifestações gastrointestinais em indivíduos com TEA. E, embora as queixas gastrointestinais (GI) sejam uma preocupação frequentemente relatada pelos pais e causem impactos significativos na saúde, desenvolvimento social e educacional, este tópico ainda não é considerado rotineiramente nas avaliações de TEA. Ademais, por mais que haja relativa abundância de pesquisas sobre o tema, o futuro estudo desta área parece muito promissor.

Logo, este trabalho se propôs a analisar tal temática com a expectativa de que quanto mais produção científica houver nesse sentido, maior é a possibilidade que sejam desenvolvidas terapias que envolvam o microbioma como uma opção segura e eficaz para o tratamento deste transtorno.

## **2 METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. O objetivo do presente texto é contribuir nas informações sobre a fisiopatogenia e o tratamento no que diz respeito ao TEA.

Dois bancos de dados de conteúdo médico-científico foram abordados durante a pesquisa: PubMed e Lilacs, de onde foram extraídos os artigos potencialmente relevantes para a pesquisa, no idioma inglês, no período que compreende os anos 2014 a 2024.

### **2.1 Fontes de dados**

Dois bancos de dados de conteúdo médico-científico foram abordados durante a pesquisa: PubMed e Lilacs. Foram extraídos os artigos potencialmente relevantes para a pesquisa, no idioma inglês, e no período que compreende os anos de 2014 a 2024.

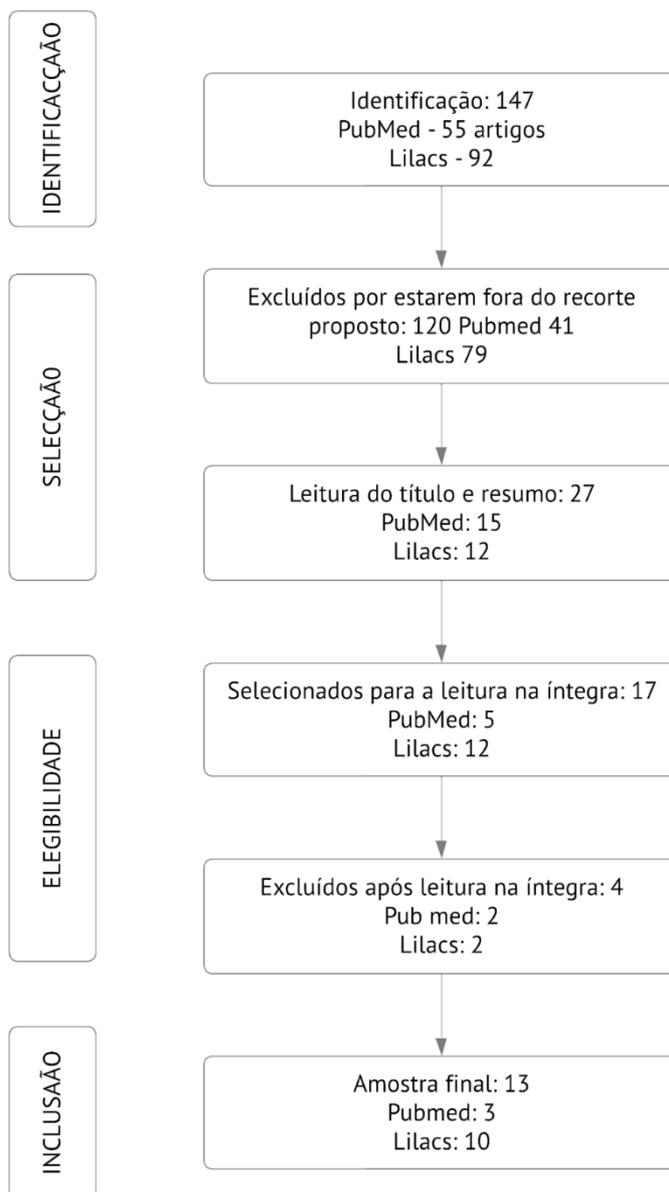
Para a estratégia de busca, foi utilizada a seguinte expressão "relationship between the microbiota and autism spectrum disorder" e "microbiota and autism spectrum disorder"; tendo entre elas, o operador booleano AND. Os títulos e resumos foram examinados quanto aos temas e data de publicação, e cópias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

## 2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos na língua inglesa que apresentassem resultados referentes ao transtorno do espectro autista e sua relação com a microbiota intestinal. Outro critério de inclusão foi a data de publicação entre os anos 2014 e 2024.

Foram excluídos estudos anteriores ao ano de 2014 e aqueles que não traziam dados de estudos primários. Ademais, não foram incluídos os trabalhos com a ênfase apenas na microbiota intestinal ou apenas no Transtorno de Espectro Autista, sem que houvesse uma relação entre ambos. Segue abaixo o fluxograma do processo de sumarização da coleta de dados:

Quadro 01- Sumarização da coleta de dados. São João del-Rei, MG, Brasil, 2024.



Fonte: as autoras

### 2.3 Análise de dados

A análise e discussão acerca das distinções e concordâncias dos artigos selecionados foram realizadas de acordo com as conclusões e dados apresentados nos textos. Nesse sentido, procedeu-se uma leitura analítica para ordenar as informações, contidas nas fontes, de forma que estas possibilitaram a obtenção de respostas às questões do tema.

Em seguida, foi desenvolvida a leitura interpretativa do material selecionado com o objetivo de relacionar o que cada autor afirmava sobre o assunto.

Para a análise e interpretação, os dados foram obtidos pela leitura e comparação dos textos e finalmente a decisão sobre a relevância que teriam neste trabalho e como contribuíram para a obtenção de respostas.

### 3 RESULTADOS

Em ambos os bancos de pesquisa com as expressões "relationship between the microbiota and autism spectrum disorder" e "microbiota and autism spectrum disorder", foram encontrados um total de 147 artigos, dos quais foi realizada a leitura dos títulos e resumos excluindo-se 120 artigos de acordo com o critério de inclusão e exclusão.

Na etapa seguinte, foi realizada mais uma vez a leitura dos títulos e resumos e 17 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra. Após a leitura dos artigos completos para verificar se realmente estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão, restou uma amostra final de 13 artigos.

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

No Quadro 01 estão apresentados os artigos, descritos segundo seus respectivos títulos, autores(as), revista, ano de publicação, local do estudo e o nível de evidência.

Quadro 01 - descrição dos estudos selecionados em título, autor, revista (com o ano de publicação), local de estudo e o nível de evidência (Continua).

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Revista (ano)</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>Tipo de estudo/Nível de evidência</b>
<i>Comparison of Fecal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders and Neurotypical Siblings in the Simons Simplex Collection</i>	Joshua S. Son	Plos One (2015)	Estados Unidos da América	Observacional
<i>Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia</i>	Aleksandra Tomova	Physiology & Behavior (2015)	Eslováquia	Coorte
<i>Breast Milk Protects Against Gastrointestinal Symptoms in Infants at High Risk for Autism During Early Development</i>	Alexander H Penn	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2016)	Estados Unidos da América	Coorte
<i>Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms.</i>	Megan R Sanctuary	Plos One (2019)	Estados Unidos da América	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado de tratamento combinado
<i>Functional analysis of gut microbiota and immune inflammation in children with autism spectrum disorders.</i>	Claudia Carissimi e Ilaria Laudadio	Digestive and Liver Disease (2019)	Itália	Observacional
<i>Alteration of gut microbiota-associated epitopes in children with autism spectrum disorders</i>	Mingbang Wang	Brain, Behavior, and Immunity (2019)	China	Coorte
<i>Incidence of Clostridium perfringens and its toxin genes in the gut of children with autism spectrum disorder.</i>	Maryam K. Alshamari	Anaerobe (2020)	Arabia Saudita	Observacional
<i>Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial</i>	Xue-Jun Kong	Nutrients (2021)	Estados Unidos da América	Ensaio clínico controlado

Quadro 01 - descrição dos estudos selecionados em título, autor, revista (com o ano de publicação), local de estudo e o nível de evidência (Conclusão)

Título	Autor	Revista (ano)	Local do estudo	Tipo de estudo/Nível de evidência
<i>Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers.</i>	Magdalena Jendraszak	Sci Rep (2021)	Polônia	Ensaio Clínico Controlado
<i>The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial.</i>	Lingling Zhang, Yiran Xu	Plos One (2022)	China	Ensaio clínico controlado
<i>Alteration of the fecal microbiota in Chinese children with autism spectrum disorder.</i>	Xinyan Xie, Li Li	Autism Res (2022)	China	Observacional
<i>Alterations in fecal virome and bacteriome virome interplay in children with autism spectrum disorder.</i>	Yating Wan	Cell Rep Med (2024)	China	Coorte
<i>Gut microbiome and serum amino acid metabolome alterations in autism spectrum disorder.</i>	Xuening Chang	Sci Rep (2024)	China	Controlado não randomizado

Fonte: as autoras.

O primeiro estudo em análise, publicado em 2015 nos Estados Unidos da América (EUA), recrutou as famílias participantes por meio do registro *Interactive Autism Network*, composto por famílias inicialmente recrutadas para a Coleção Simons Simplex (18). Elas foram convidadas a preencher questionários de saúde, relatar sintomas gastrointestinais, completar avaliações comportamentais e manter diários alimentares. As amostras fecais foram coletadas após um mês sem probióticos ou antibióticos e não houve diferença na ingestão de macronutrientes.

Nesse sentido, vinte e cinco crianças com TEA e 13 irmãos sem o transtorno tiveram pelo menos um sintoma GI, sendo que a constipação funcional foi mais comum no TEA. Pontuações da Lista de Verificação de Comportamento Infantil foram mais altas em irmãos sem o transtorno e com sintomas GI e em crianças com TEA

em comparação com aqueles sem sintomatologia. Os escores de gravidade do TEA não diferiram entre grupos e não foram encontradas diferenças significativas na diversidade ou composição microbiana geral.

No trabalho desenvolvido em 2015 na Eslováquia, examinaram a microfibras intestinal antes e após terapia probiótica de dez crianças com TEA e de seus nove irmãos, assim como com um grupo de dez crianças neurotípicas. A microbiota intestinal de crianças com autismo apresentou alterações significativas, incluindo uma diminuição na relação *Bacteroidetes/Firmicutes*, um aumento na quantidade de *Lactobacillus spp.* e uma tendência para níveis elevados de *Desulfovibrio spp.* (19). Essas mudanças estavam correlacionadas com a gravidade dos sintomas autistas e da disfunção gastrointestinal.

A suplementação com probióticos ajudou a normalizar essas alterações, mas não houve correlação entre os níveis plasmáticos de certos hormônios e a composição da microbiota. A diversidade bacteriana foi maior em crianças autistas, embora algumas espécies como *Akkermansia muciniphila* e *Bifidobacterium spp.*, estivessem reduzidas.

Ademais, em 2016 nos EUA fizeram um estudo sobre lactentes, irmãos de crianças com diagnóstico de TEA para avaliar se estes apresentavam maior prevalência de queixas GI e avaliar se tal dado estaria relacionado à dieta, assim como à idade de desmame do leite materno (20). A pesquisa constatou uma maior incidência de sintomas gastrointestinais em bebês de alto risco para o TEA. Atrasar o desmame e oferecer exclusivamente leite materno foram associados a uma menor prevalência desses sintomas em bebês de alto risco, sugerindo um efeito protetor do leite materno no desenvolvimento do trato gastrointestinal.

A pesquisa, desenvolvida também nos EUA em 2019, avaliou pacientes entre 2 e 11 anos com diagnóstico de TEA que tinham sintomas GI. O desfecho encontrado foi que o probiótico *Bifidobacterium longum*, subespécie *infantis*, fortaleceu a barreira intestinal e reduziu a expressão de genes inflamatórios nas células do intestino. O colostro bovino, apesar de conter poucos oligossacarídeos do leite que favorecem o crescimento dessa bactéria, é rico em proteínas imunológicas que podem modular a microbiota e o sistema imunológico (21). Embora todos os participantes tenham experimentado alguma melhora nos sintomas gastrointestinais com os tratamentos

estudados, as conclusões são limitadas devido ao tamanho pequeno da amostra e à variação dos sintomas entre os participantes.

Na Itália, em 2019, realizaram um estudo por meio de uma análise chamada metagenômica do microbioma intestinal em 16 pacientes com TEA e 7 crianças do grupo controle. Os resultados mostraram que houve uma diminuição significativa na diversidade de bactérias no grupo com TEA (22). Os pesquisadores sugeriram que essa diminuição na quantidade de *E. coli* poderia influenciar como o corpo processa uma substância chamada propionato no contexto do TEA. Além disso, eles observaram que as crianças com o transtorno apresentavam sinais de inflamação em seus sistemas periféricos. Essas descobertas sugerem uma possível ligação entre o microbioma intestinal, o metabolismo de substâncias como o propionato e a inflamação periférica nas crianças com TEA.

Acrescenta-se ainda que em 2019, na China, realizaram uma pesquisa que examinou amostras de fezes de 43 crianças com TEA, das quais 19 apresentavam problemas GI, enquanto 24 não tinham, e 31 crianças em desenvolvimento neurotípico pareadas por sexo e idade. Os resultados indicaram alterações na composição de metabólitos intestinais em crianças com o transtorno, associadas a níveis anormais de IgA intestinal e mudanças na microbiota intestinal (23). Essas descobertas sugerem possíveis anormalidades na imunidade intestinal deste grupo. Além disso, trinta e quatro metabólitos intestinais foram identificados como possíveis biomarcadores do TEA, e suas alterações podem contribuir para distúrbios na imunidade intestinal e/ou na homeostase dessas crianças. Apesar de tais achados sugestivos, os pesquisadores propõem que uma investigação mais detalhada desses metabólitos seja realizada a fim de aprimorar o entendimento da origem do TEA.

No ano seguinte, foi realizado um estudo na Arábia Saudita. Este estudo analisou 114 amostras fecais de crianças com TEA e controles saudáveis, agrupadas por sintomas gastrointestinais. Concluiu-se que a alta incidência de *Clostridium perfringens* e seu gene de toxina, Cpb2, está associada a complicações gastrointestinais no transtorno em estudo, embora o papel específico desses elementos ainda não esteja claro (24). Os isolados de *C. perfringens* do grupo TEA mostraram maior resistência à clindamicina, mas ambos os grupos foram suscetíveis à penicilina. Ademais, apontaram que crianças com TEA têm quatro vezes mais

chances de apresentar complicações gastrointestinais em comparação com as crianças saudáveis.

Posteriormente, em 2021, um ensaio clínico randomizado foi realizado nos EUA, o qual envolveu 35 pacientes com TEA, divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu placebo e outro um suplemento probiótico com oxitocina. Os resultados mostraram melhorias nos sintomas comportamentais e no funcionamento global nos pacientes que receberam a combinação de tratamentos (25). Além disso, relatam que houve melhorias no microbioma intestinal desses pacientes. No entanto, também afirmam que mais estudos são necessários para entender completamente os efeitos sinérgicos desses tratamentos.

No mesmo período, na Polônia, foi realizado um estudo que examinou a composição dos microrganismos intestinais em crianças com TEA em comparação com aquelas sem o transtorno. Embora tenham sido encontradas algumas diferenças, não ficou claro se essa composição intestinal influencia diretamente o desenvolvimento do TEA (26). Apesar disso, sugere-se que certas mudanças na microbiota intestinal podem agravar problemas gastrointestinais em crianças autistas. Portanto, uma análise detalhada da microbiota intestinal, combinada com uma dieta específica e suplementos probióticos/prebióticos é sugerido para ajudar a aliviar os sintomas gastrointestinais e melhorar a qualidade de vida das crianças com TEA.

Outrossim, em 2022 foram realizados dois estudos na China. O primeiro avaliou um total de 160 crianças com TEA, as quais foram divididas em grupos de placebo e probióticos de acordo com a gravidade dos sintomas. O grupo probiótico recebeu suplementos por três meses, enquanto o grupo controle recebeu placebo, além da terapia usual. Todos foram avaliados antes, durante e após o tratamento. Os probióticos foram investigados quanto ao seu potencial impacto na imunidade, inflamação, metabolismo e metagenoma. Também foi observado que os probióticos têm potencial terapêutico, regulando mudanças nas células imunes e no comportamento emocional (27).

A segunda pesquisa, por sua vez, recrutou 1.118 participantes de 12 províncias da China, incluindo 957 crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e 161 crianças saudáveis. As crianças com TEA foram diagnosticadas de acordo com o DSM-5 e não apresentavam outras condições médicas graves. O grupo controle foi selecionado em jardins de infância e escolas primárias e excluiu crianças com

condições psiquiátricas. Todos os participantes não haviam tomado antibióticos, antipsicóticos, probióticos ou prebióticos no mês anterior à coleta de amostras das fezes (28).

Após análise, observaram que no nível do filo e as proporções relativas de *Actinobacteria* e *Proteobacteria* no grupo de pacientes foram consideravelmente maiores em comparação com as do grupo de controle. A proporção relativa do gênero *Escherichia-Shigella* no grupo de pacientes foi, significativamente, mais alta do que no grupo de controle, enquanto a proporção relativa de *Blautia* e *Lachnospiraceae* não classificados no grupo de controle foi maior do que no grupo de pacientes (28). Além disso, a análise indicou que crianças com TEA podem apresentar perturbações em vias funcionais, como metabolismo de aminoácidos, metabolismo de cofatores e vitaminas, bem como na via de sinalização da proteína quinase ativada por AMP.

Em resumo, este estudo concluiu que a microbiota intestinal anormal em crianças com TEA leva à produção de metabólitos intestinais anormais, possivelmente influenciando o transtorno. Mais pesquisas são necessárias para validar esses resultados. As diferenças na microbiota e nas vias metabólicas identificadas têm implicações clínicas importantes no diagnóstico e tratamento precoce do autismo. Este trabalho, somando a estudos anteriores, sugere que a microbiota intestinal pode ser um biomarcador potencial para a identificação precoce e tratamento do TEA.

Ainda, no ano de 2024 foram publicados dois artigos na China que trouxeram evidências adicionais ao tema.

O primeiro estudo teve como objetivo examinar como a interação entre os vírus intestinais e as bactérias intestinais pode influenciar as crianças com TEA. Ao caracterizar a comunidade viral intestinal, especialmente os fagos (vírus que infectam bactérias), e entender sua composição e funções no TEA, buscou-se entender melhor as mudanças no microbioma intestinal relacionadas ao transtorno (29).

Demonstrou-se por meio dessa pesquisa um aumento dos fagos de *Clostridium* no intestino dessas crianças, o que pode influenciar a progressão do TEA. Não foram encontradas diferenças entre as crianças com TEA e as neurotípicas em relação ao IMC, dieta ou sintomas gastrointestinais. Nesse sentido, interações entre vírus intestinais foram diferentes entre os grupos, com certos fagos desempenhando um papel importante na disbiose intestinal em crianças com TEA (29). Tal pesquisa

também defende que é necessário mais estudos para compreender melhor essas interações e seu papel no transtorno supramencionado.

Por fim, o último estudo investigou as diferenças na microbiota intestinal entre crianças com TEA e crianças neurotípicas. Na análise, 30 crianças com TEA e 30 crianças saudáveis foram recrutadas e submetidas a exames neurológicos, físicos e comportamentais, além de coleta de fezes para análise da microbiota intestinal. Os resultados mostraram que as crianças com o transtorno apresentavam diferenças na composição da microbiota em comparação com as crianças neurotípicas (30). Por exemplo, houve uma maior diversidade na microbiota intestinal das crianças neurotípicas em comparação com as crianças com TEA.

Há que se dizer, também, que certas bactérias, como *Deinococcus* e *Holophagae*, foram significativamente menos abundantes nas crianças com TEA. Enquanto, por outro lado, algumas famílias bacterianas, como *Veillonellaceae* e *Rumminococcaceae*, foram mais abundantes no grupo TEA (30) e que há diferenças nas vias metabólicas envolvidas entre os dois grupos. No entanto, os pesquisadores mais uma vez destacaram que não está claro se as diferenças na microbiota intestinal estão diretamente relacionadas ao TEA ou se são uma consequência do transtorno.

#### 4 DISCUSSÃO

As análises dos textos selecionados mostraram que a microbiota tem algum nível de influência no grau do espectro autista. Além da maior incidência de sintomas GI nestes grupos se comparados às crianças neurotípicas.

Há que se considerar, diante dos resultados evidenciados, que, com o avanço das pesquisas, foram encontradas evidências de que são altas as porcentagens de crianças com queixas GI e que existe um componente hereditário intestinal ligado à junção estreita, a qual regula a permeabilidade do intestino, controlando o fluxo de substâncias entre as células e prevenindo vazamentos de materiais de patógenos para o corpo (31).

Somado a isto, percebeu-se que há o desequilíbrio na composição de bactérias no intestino que foi comprovada nos estudos visitados, fazendo-se necessário salientar que não houve uma homogeneidade dos resultados encontrados na pesquisa quanto ao TEA. Ou seja, observa-se que foram encontradas bactérias

distintas em cada estudo, repetindo-se apenas o aumento *Lactobacillus* em dois deles. Sabe-se que no caso dos *Lactobacillus*, esse aumento - se excessivo - pode causar sintomas como gases, inchaço abdominal, diarreia e desconforto abdominal, embora em equilíbrio esses micróbios atuem como probióticos (32)

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

A *Clostridium perfringens* está associada a doenças transmitidas por alimentos a humanos. É uma bactéria com capacidade de produzir toxinas que podem resultar em doenças diarreicas, como a enterite (33). A *Actinobacteria*, por sua vez, é considerada probiótica por auxiliar na digestão, absorção de nutrientes e na modulação do sistema imunológico (34). Já o aumento da *Proteobacteria* pode resultar na redução de bactérias benéficas, como a *Firmicutes*, especialmente em indivíduos obesos, alterando a absorção de nutrientes e a modulação do sistema imunológico (35).

A presença da *Escherichia-Shigella* é indicativa de condições desequilibradas, e o seu aumento impacta negativamente a digestão, absorção de nutrientes e o sistema imunológico, podendo acarretar em sintomas como diarreia e desconforto abdominal (36). De modo semelhante, o aumento da *Veillonellaceae* pode levar a problemas digestivos, desconforto abdominal e impactos negativos na absorção de nutrientes, enquanto a *Ruminococcaceae* está associada a promoção de um ambiente saudável no intestino, pois pode gerar a melhora da imunidade e do funcionamento do fígado (37).

Paralelamente, sabe-se que o *Bacteroides/Firmicutes* tem associação ao ganho de peso e à extração mais eficiente de nutrientes (38), dessa forma, a sua diminuição excessiva acarreta, principalmente, em deficiências na absorção de nutrientes. A *E. coli*, com contrapartida, é essencial para a proteção do sistema imunológico, metabolismo e prevenção de infecções, então a sua redução aumenta a permeabilidade intestinal, comprometendo a barreira protetora do intestino e favorecendo a entrada de substâncias prejudiciais (39). Além disso, ela também desempenha um papel na produção de vitaminas, na digestão e na fermentação de fibras alimentares, de forma que contribui para a saúde geral do organismo (40).

Semelhantemente, a diminuição do *Deinococcus*, o qual contribui para a regulação do sistema imunológico e metabolismo, aumenta a vulnerabilidade a infecções, inflamações e outras alterações que associados à disbiose intestinal (41). Ainda, a *Holophagae* também desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio da flora intestinal, e a sua diminuição leva a problemas inflamatórios, metabólicos e o aumento do risco de doenças GI (42).

Dentre as várias alterações supramencionadas, então, algo em comum nos estudos é a concordância de que a disbiose desenvolvida irá aumentar a permeabilidade no intestino, bem como gerar alterações bioquímicas que, devido àquela alteração, terá mais condições de gerar um processo inflamatório no eixo-intestino-cérebro.

A respeito deste eixo, é necessário mencionar que tal comunicação ocorre por meio de uma via de mão dupla. O nervo vago é uma estrutura que passa pelo tórax, conectando o sistema gastrointestinal ao cérebro. Essa conexão permite que o abdômen envie mensagens para a massa cinzenta no cérebro, e também que o cérebro envie sinais de volta (43). Em situações de estresse, por exemplo, essa comunicação pode resultar em sensações como o conhecido "frio na barriga" ou a vontade de ir ao banheiro (44). Além do nervo vago, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial nessa conexão, influenciando a saúde e o equilíbrio do organismo. Portanto, a flora intestinal, composta por inúmeras bactérias, interage com o sistema nervoso, auxiliando na digestão, proteção contra infecções e regulação do organismo (45).

Nesse sentido, ainda não se sabe se a disfunção da microbiota intestinal é gerada apenas por fatores ambientais, isto é, por fatores extrínsecos à fisiopatogenia do TEA ou intrínsecos. Os achados científicos até o momento dão condições de se afirmar apenas que existe alteração do microbioma, mas de forma não homogênea entre os portadores do TEA. No que tange à ausência de homogeneidade das alterações, deve-se levar em consideração os inúmeros fatores que podem contribuir para a boa saúde do microbioma intestinal, destacando-se no grupo dentro do espectro a presença de seletividade alimentar e a maior incidência de otites de outras patologias que fazem com que haja o maior uso de antibioticoterapia (46).

Dessa forma, uma vez instalada a desregulação e havendo maior incidência de sintomas gastrointestinais, há também maior irritabilidade e agressividade, sintomas

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

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

Apesar disso, a proposta terapêutica é de muita valia, dado que atualmente não há tratamento específico para o TEA. O que a medicina oferta no presente momento é um tratamento sintomático e de possíveis patologias psiquiátricas que podem estar associadas, bem como o acompanhamento para o desenvolvimento de habilidades sociais por meio de uma equipe multidisciplinar, a qual atua de forma individualizada, a depender do contexto de cada paciente.

Nessa perspectiva, é necessário que seja adicionado à abordagem médica, a avaliação rotineira de possíveis sintomas GI, pois já é comprovado que são predominantes dentro de uma série de outras condições que também podem estar presentes, como, por exemplo, hiperatividade, ansiedade e déficit de atenção.

Assim, tendo em vista que a incidência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem aumentado em todo o mundo e que ainda há uma carência de abordagens terapêuticas eficazes, as quais visam melhorar os principais sintomas da condição, um passo importante no desenvolvimento das terapêuticas é inserir na abordagem de

atendimento, a avaliação individual dos problemas GI. Dessa forma, tais pacientes poderão ser beneficiados com o uso de dietas com a suplementação de probióticos, uso de prebióticos, antibioticoterapia direcionada e terapias probióticas (TMF) - as quais, como demonstrado por meio de evidências, podem melhorar a sintomatologia desses pacientes e oferecer melhor qualidade de vida.

## 5 CONCLUSÃO

Este estudo visou reunir as principais informações sobre a relação entre o microbioma intestinal e o Transtorno do Espectro Autista (TEA). As evidências sugerem que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na comunicação entre o intestino e o cérebro, conhecido como eixo intestino-cérebro. Ainda, as evidências destacam a interação complexa entre o microbioma, o intestino e o cérebro, bem como os mecanismos pelos quais o microbioma intestinal pode influenciar a origem do TEA através da modulação desse eixo. Também são discutidas novas descobertas sobre terapias direcionadas ao microbioma intestinal, como o uso de prebióticos, probióticos e TMF como possíveis tratamentos inovadores para crianças com TEA que sofrem com sintomas GI.

Futuras pesquisas longitudinais serão importantes neste contexto, pois podem oferecer novas visões sobre a conexão entre o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a microbiota, explorando a relação de causa e efeito.

## REFERÊNCIAS

- (1) HALL J E.; GUYTON, AC. Tratado de Fisiologia Médica, Rio de Janeiro: Elsevier, V.12, 2011. KIM C, CHA L, SIM M, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. J Gerontol Series, 76:32-40a, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>. Acesso em:30 mar.2023.
- (2) Araújo DGS; De Vasconcelos, LPF; Lima AKBS; Martins AM; DE SE; Vasconcelos GMS. Alteração da Microbiota Intestinal e Patologias Associadas: Importância do Uso de Prebióticos e Probióticos no Seu Equilíbrio. Temas em Saúde [periódico eletrônico]. 2019 [acesso em: 27 mar. 2023] vol. 19, p. 8-26. Disponível em:<https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2019/09/19401.pdf>.
- (3) Ganai-Vonarburg SC.; Duerr CU The interaction of intestinal microbiota and innate

lymphoid cells in health and disease throughout life. *Immunology*; 159:39-51, 2019.

(4) Vargas ACC. de O., Abreu, J. D. de, e Kravchychyn, ACP (2021). Aspectos alimentares atuais e alteração da microbiota intestinal em indivíduos com obesidade/ Current dietary aspects and altered gut microbiota in obese individuals. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 5336–5352. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-106>

(5) Meijer K, Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health? *Wolters Kluwer Health* 2010;13:715-21. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833eebe5>.

(6) Frank MG, Fonken LK, Watkins LR, Maier SF, Lowry C. Could probiotics be used to mitigate neuroinflammation? *ACS Chem Neurosci* 2018;10:13-5. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00386>.

(7) Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, An SAA, Kim SY, Hulme J. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2018;10:1-18.

(8) Lopes Silva JC, Campos S Évelin DC, Santana MLC de, Costa A dos S, Francelino JO. Microbiota Intestinal e Sistema Nervoso Central: explorando o eixo cérebro e intestino. *Rev Neurocienc [Internet]*. 25º de abril de 2022 [citado 26º de fevereiro de 2024];30:1-29. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12129>

(9) Mckenna CF, Salvador AF, Hughes RL, Scaroni SE, Alamilla RA, Askow AT, et al. Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults: a randomized control trial. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2021;320:E900-13. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00574.2020>

(10) Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci-Switz* 2018;12:1-9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>

(11) Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 2017;60:1223-33. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-9001-4>

(12) Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, Musial N, Zuckerman H, Raguett RM, et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: Na anti-inflammatory mechanism? *Elsevier* 2018;74:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.006>

(13) Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE* 2019;14: e0210064-e0210.094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>

(14) Lopes Silva, J. C., Campos, S. Évelin D. C., Santana, M. L. C. de, Costa, A. dos S., & Francelino, J. O. (2022). Microbiota Intestinal e Sistema Nervoso Central:

explorando o eixo cérebro e intestino. *Revista Neurociências*, 30, 1–29.  
<https://doi.org/10.34024/rnc.2022.v30.12129>

(15) Kim C, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Gerontol Series A* 2020;76:32-40.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>

(16) Bolte ER. Autism and Clostridium tetani. *Med Hypotheses*. 1998 Aug;51(2):133-44. doi: 10.1016/s0306-9877(98)90107-4. PMID: 9881820.

(17) Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, et al. Identificação precoce do transtorno do espectro do autismo: recomendações para prática e pesquisa. *Pediatrics*. 2015;136 Suppl 1:S10–40. doi: 10.1542/peds.2014-3667C

(18) Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM, Tian X, Zhang Y, Zhu W, Litcher-Kelly L, Gadow KD, Gathungu G, Robertson CE, Ir D, Frank DN, Li E. Comparison of Fecal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders and Neurotypical Siblings in the Simons Simplex Collection. *PLoS One*. 2015 Oct 1;10(10):e0137725. doi: 10.1371/journal.pone.0137725. PMID: 26427004; PMCID: PMC4591364.

(19) Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015 Jan;138:179-87. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25446201.

(20) Penn AH, Carver LJ, Herbert CA, Lai TS, McIntire MJ, Howard JT, Taylor SF, Schmid-Schönbein GW, Dobkins KR. Breast Milk Protects Against Gastrointestinal Symptoms in Infants at High Risk for Autism During Early Development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Feb;62(2):317-27. doi: 10.1097/MPG.0000000000000907. PMID: 26230900; PMCID: PMC4724220.

(21) Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, Yang HT, Tancredi DJ, German JB, Slupsky CM, Ashwood P, Mills DA, Smilowitz JT, Angkustsiri K. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*. 2019 Jan 9;14(1):e0210064. doi: 10.1371/journal.pone.0210064. PMID: 30625189; PMCID: PMC6326569.

(22) Carissimi C, Laudadio I, Palone F, Fulci V, Cesi V, Cardona F, Alfonsi C, Cucchiara S, Isoldi S, Stronati L. Functional analysis of gut microbiota and immunoinflammation in children with autism spectrum disorders. *Dig Liver Dis*. 2019 Oct;51(10):1366-1374. doi: 10.1016/j.dld.2019.06.006. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31320306.

(23) Wang M, Zhou J, He F, Cai C, Wang H, Wang Y, et al. Alteration of gut microbiota-associated epitopes in children with autism spectrum disorders. *Brain*

Behav Immun [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 12];192–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-30394313>.

(24) Alshammari, Maryam & Alkhulaifi, Manal & Farraj, Dunia & Somily, Ali & Albarrag, Ahmed. (2019). Incidence of Clostridium perfringens and its toxin genes in the gut of children with autism spectrum disorder. *Anaerobe*. 61. 102114. 10.1016/j.anaerobe.2019.102114.

(25) Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, Tian R, Sukijthamapan P, Wang J, Fong M, Xu L, Clairmont C, Jeong MS, Li A, Lopes M, Hagan V, Dutton T, Chan SP, Lee H, Kendall A, Kwong K, Song Y. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021 May 5;13(5):1552. doi: 10.3390/nu13051552. PMID: 34062986; PMCID: PMC8147925.

(26) Jendraszak M, Gałęcka M, Kotwicka M, Regdos A, Pazgrat-Patan M, Andrusiewicz M. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Sci Rep*. 2021 Dec 20;11(1):24274. doi: 10.1038/s41598-021-03794-8. PMID: 34931007; PMCID: PMC8688445.

(27) Zhang L, Xu Y, Li H, Li B, Duan G, Zhu C. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2022 Feb 24;17(2):e0263109. doi: 10.1371/journal.pone.0263109. PMID: 35202432; PMCID: PMC8870536.

(28) Xie X, Li L, Wu X, Hou F, Chen Y, Shi L, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese children with autism spectrum disorder. *Autism Research*. 2022 Apr 11;

(29) Wan Y, Zhang L, Xu Z, Su Q, Leung TF, Chan D, Wong OWH, Chan S, Chan FKL, Tun HM, Ng SC. Alterations in fecal virome and bacteriome virome interplay in children with autism spectrum disorder. *Cell Rep Med*. 2024 Feb 20;5(2):101409. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101409. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38307030; PMCID: PMC10897546.

(30) Chang X, Zhang Y, Chen X, Li S, Mei H, Xiao H, Ma X, Liu Z, Li R. Alterações no microbioma intestinal e no metabolismo do aminoácido sérico no transtorno do espectro do autismo. *Sci Rep*. 2024 Feb 19;14(1):4037. doi: 10.1038/s41598-024-54717-2. PMID: 38369656; PMCID: PMC10874930.

(31) Repositório Institucional - Unifesp: Entrar [Internet]. Unifesp.br. 2024 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/60724/Artigo%20TCC%20-%20MICROBIOTA%20INTESTINAL%2C%20INFLAMA%C3%87%C3%83O%20E%20A%C3%87%C3%83O%20DOS%20PROBI%C3%93TICOS%20-%20Vers%C3%A3o%20para%20Reposit%C3%B3rio.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

(32) Soares M, de L, Paulo César Gomes, Santos, Paulo César Pozza, Teshima E. Influência do fornecimento de probiótico à base de Lactobacillus sp. Sobre a

microbiota intestinal de leitões. *Ciencia E Agrotecnologia*. 2003 Dec 1;27(6):1395–400.

(33) Souza L, Horizonte B. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS -UFMG INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS -ICB DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA CLOSTRIDIUM PERFRINGENS: UMA REVISÃO [Internet]. 2017. Available from: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/FAMM-BDFUYY/1/clostridium\\_perfringens\\_uma\\_revis\\_o\\_\\_\\_lucas\\_teixeira\\_souza.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/FAMM-BDFUYY/1/clostridium_perfringens_uma_revis_o___lucas_teixeira_souza.pdf)

(34) Redirecting [Internet]. Google.com. 2024 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.google.com/url?q=https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/download/67683/pdf&sa=D&source=docs&ust=1710792802485852&usg=AOvVaw3ABxDnPhDZ57vFozKPA6OF>

(35) Repositório Institucional - Unifesp: Entrar [Internet]. Unifesp.br. 2024 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/60724/Artigo%20TCC%20-%20MICROBIOTA%20INTESTINAL%2C%20INFLAMA%C3%87%C3%83O%20E%20A%C3%87%C3%83O%20DOS%20PROBI%C3%93TICOS%20-%20Vers%C3%A3o%20para%20Reposit%C3%B3rio.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

(36) Salvador. Universidade Federal Da Bahia Escola De Nutrição Programa de Pós-Graduação Em Alimentos, Nutrição E Saúde. Fabine Correia Passos Relação Entre Grupos De Bactérias Da Microbiota Intestinal E Do Estado Nutricional Com Marcadores Clínicos E Imunológicos Na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [Internet]. 2021. Available from: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/34897/1/Fabine%20Passos-Tese%20vers%C3%A3o%20final.pdf>

(37) Laudo Resumo [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://bioma4me.com.br/genetica/pdf/REL%20Modelo%20Microbiota%20intestinal.pdf>

(38) Moreira G, Dayanne D, Maynard C. Centro Universitário De Brasília -Uniceub Faculdade De Ciências Da Educação E Saúde Curso De Nutrição Obesidade, Firmicutes E Bacteroidetes: Uma Revisão Da Literatura [Internet]. 2018. Available from: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13278/1/21409741.pdf>

(39) Escherichia coli: como uma bactéria do intestino pode causar infecção urinária? [Internet]. Departamento de Microbiologia. Available from: <https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-medica/escherichia-coli-como-uma-bacteria-do-intestino-pode-causar-infeccao-urinaria/>

(40) Paixão LA, Castro FF dos S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro - doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. *Universitas: Ciências da Saúde*. 2016 Jul 13;14(1).

(41) Horizonte B. Universidade Federal De Minas Gerais Programa De Pós-Graduação Lato Sensu Em Neurociências Microbiota Intestinal, Disbiose, Nutrição e

Doença de Alzheimer: Existe Alguma Relação? [Internet]. 2021. Available from: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/35565/3/Microbiota%20Intestinal%20%20disbiose%20%20nutri%C3%A7%C3%A3o%20e%20doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer\\_Denise%20de%20Carvalho%20Lima%20Martinez.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/35565/3/Microbiota%20Intestinal%20%20disbiose%20%20nutri%C3%A7%C3%A3o%20e%20doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer_Denise%20de%20Carvalho%20Lima%20Martinez.pdf)

(42) Salvador. Universidade Federal Da Bahia Escola De Nutrição Programa De Pós-Graduação Em Alimentos, Nutrição E Saúde. Fabine Correia Passos Relação Entre Grupos De Bactérias Da Microbiota Intestinal E Do Estado Nutricional Com Marcadores Clínicos E Imunológicos Na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [Internet]. 2021. Available from: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/34897/1/Fabine%20Passos-Tese%20vers%C3%A3o%20final.pdf>

(43) O eixo microbiota-intestino-cérebro: da motilidade ao estado emocional - IGASTROPED [Internet]. IGASTROPED. 2021. Available from: <https://www.igastroped.com.br/o-eixo-microbiota-intestino-cerebro-da-motilidade-ao-estado-emocional/>

(44) O segundo cérebro [Internet]. Jornal da USP. 2018. Available from: <https://jornal.usp.br/ciencias/o-segundo-cerebro/>

(45) Yu Y, Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. J Genet Genomics. 2021 Sep 20;48(9):755-762. doi: 10.1016/j.jgg.2021.07.001. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34373221.

(46) Otite em crianças | Pfizer Brasil [Internet]. www.pfizer.com.br. Available from: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/otite-em-criancas>