

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

EMANUELLE VIDAL DA SILVA

**TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) E MICROBIOTA: UMA ANÁLISE
CRÍTICA DA CONEXÃO INTESTINO-CÉREBRO**

**VOLTA REDONDA
2025**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) E MICROBIOTA: UMA ANÁLISE
CRÍTICA DA CONEXÃO INTESTINO-CÉREBRO**

**Monografia apresentada ao Curso de
Nutrição do UniFOA como requisito à
obtenção do título de bacharel em
Nutrição.**

Aluno: Emanuelle Vidal Da Silva

Orientador:

**Prof. Msc. Ana Paula Caetano de
Meneses Soares**

VOLTA REDONDA

2025

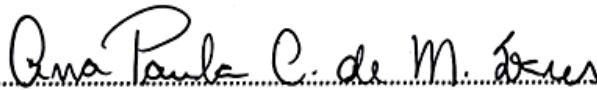
FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) E MICROBIOTA: UMA ANÁLISE
CRÍTICA DA CONEXÃO INTESTINO-CÉREBRO

Elaborado por Emanuelle Vidal da Silva, apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

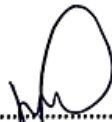
Aprovada em 05 de dezembro de 2025

Banca Avaliadora:



Professora Orientadora

Ana Paula Caetano de Menezes Soares, Mestra, Centro Universitário de Volta Redonda



Professora Avaliadora

Margareth Lopes Galvão Saron, Doutora, Centro Universitário de Volta Redonda



Professora Avaliadora

Miriam Salles Pereira, Doutora, Centro Universitário de Volta Redonda

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

S586t Silva, Emanuelle Vidal da

Transtorno do espectro autista (TEA) e microbiota: uma análise crítica da conexão intestino-cérebro. / Emanuelle Vidal da Silva. – Volta Redonda: UniFOA, 2025. 28 p. II.

Orientador (a): Profa. Me. Ana Paula Caetano de Menezes Soares

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2025.

1. Nutrição - TCC. 2. Transtorno do Espectro Autista. 3. Microbiota intestinal. 4. Comorbidade gastrointestinal. 5. Disbiose. I. Soares, Ana Paula Caetano de Menezes. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 613

RESUMO

A etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA) é multifatorial, englobando tanto aspectos genéticos quanto ambientais. Investigação científica recente tem direcionado sua atenção para a interconexão entre o TEA e a composição da microbiota intestinal. Indivíduos diagnosticados com TEA exibem uma maior incidência de sintomas gastrointestinais, incluindo diarreia e constipação. O desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) impacta o TEA por meio de três vias: neuroimune, neuroendócrina e metabólica. Considerando a crescente prevalência do TEA – um distúrbio neurobiológico complexo e multifatorial – e a alta incidência de comorbidades gastrointestinais e seletividade alimentar extrema em indivíduos no espectro, o presente estudo tem como objetivo principal contextualizar, de maneira aprofundada, a complexa relação entre o TEA e a microbiota intestinal. Em conclusão, o presente estudo teve como objetivo principal explorar a complexa relação entre o TEA e a microbiota intestinal. A associação entre o eixo intestino-cérebro e o TEA é cada vez mais evidenciada, com vários fatores contribuindo para a disbiose do microbioma intestinal e a colonização de micróbios patogênicos. A colonização precoce, o modo de parto, o uso de antibióticos e o estresse são alguns dos fatores que podem levar à disbiose e impactar a função do sistema nervoso central.

Palavras-chave: Transtorno Do Espectro Autista. Microbiota Intestinal. Comorbidades Gastrointestinais. Disbiose.

ABSTRACT

The etiology of Autism Spectrum Disorder (ASD) is multifactorial, encompassing both genetic and environmental factors. Recent scientific research has focused on the interconnection between ASD and the composition of the gut microbiota. Individuals diagnosed with ASD exhibit a higher incidence of gastrointestinal symptoms, including diarrhea and constipation. An imbalance in the gut microbiota (dysbiosis) impacts Autism Spectrum Disorder (ASD) through three pathways: neuroimmune, neuroendocrine, and metabolic. Considering the increasing prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD)—a complex and multifactorial neurobiological disorder—and the high incidence of gastrointestinal comorbidities and extreme food selectivity in individuals on the spectrum, the present study aims to contextualize, in depth, the complex relationship between ASD and the gut microbiota. In conclusion, the present study's main objective was to explore the complex relationship between Autism Spectrum Disorder (ASD) and the gut microbiota. The association between the gut-brain axis and ASD is increasingly evident, with several factors contributing to gut microbiome dysbiosis and the colonization of pathogenic microbes. Early colonization, mode of delivery, antibiotic use, and stress are some of the factors that can lead to dysbiosis and impact central nervous system function.

Keywords: Autism Spectrum Disorder. Gut Microbiota. Gastrointestinal Comorbidities. Dysbiosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	9
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
3.1 Eixo Microbiota–Intestino–Cérebro.....	12
3.2 Microbiota Materna no Período Inicial da Gestação e Seu Efeito no Neurodesenvolvimento Fetal.....	16
3.2.1 Importância das Fibras Alimentares	18
3.3 Terapêutica do Microbioma	19
3.4 Importância da terapêutica microbiana para o autismo: estudos em animais, ensaios clínicos e suas limitações	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento multifatorial, com manifestações clínicas que incluem déficits de comunicação e comportamentos repetitivos. A etiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA) é multifatorial, englobando tanto aspectos genéticos quanto ambientais. Investigação científica recente tem direcionado sua atenção para a interconexão entre o TEA e a composição da microbiota intestinal. Indivíduos diagnosticados com TEA exibem uma maior incidência de sintomas gastrointestinais, incluindo diarreia e constipação. Notavelmente, a prevalência desses sintomas é quatro vezes superior em comparação à população neurotípica (DeFilippis e Wagner, 2016; Li et al., 2017).

Tais achados sugerem uma correlação significativa entre a saúde intestinal e o TEA. Estudos adicionais estão explorando a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento e na manifestação dos sintomas do TEA, visando uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos subjacentes e potenciais abordagens terapêuticas. Além disso, a seletividade alimentar, presente em mais de 70% das crianças autistas, contribui para a disbiose intestinal (desequilíbrio da microbiota) devido a uma dieta pobre em fibras e nutrientes. Esse ciclo, em que o comportamento alimentar influencia a biologia intestinal, que por sua vez pode exacerbar os sintomas, evidencia a profunda conexão entre o intestino e o cérebro no TEA (Wong e Smith, 2006; McElhanon et al. 2014).

A justificativa para a presente pesquisa fundamenta-se na crescente evidência de que a microbiota intestinal desempenha um papel crítico nos sintomas gastrointestinais e déficits comportamentais em indivíduos autistas. Esta relação é mediada pelo eixo microbiota-intestino-cérebro (EMIC), um sistema de comunicação bidirecional que conecta o trato gastrointestinal ao sistema nervoso central por meio de vias complexas.

O desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) impacta o TEA por meio de três vias: neuroimune, neuroendócrina e metabólica. A disbiose ativa o sistema imunológico, causa danos cerebrais e altera neurotransmissores como serotonina e dopamina. Além disso, metabólitos microbianos como o p-cresol associam-se a sintomas comportamentais. Essas vias interconectadas sugerem que a microbiota intestinal influencia a saúde cerebral e o TEA, abrindo possibilidades de novas terapias. Além disso, a seletividade alimentar comum em crianças com TEA, que

restringe a ingestão de frutas, vegetais e fibras, perpetua a disbiose intestinal, contribuindo para deficiências de micronutrientes essenciais. Esse ciclo mantém o desequilíbrio da microbiota, agravando sintomas gastrointestinais e influenciando a fisiopatologia do TEA, evidenciando a complexa interação entre comportamento, nutrição e microbiota (Zeidan et al. 2022).

Explorar a ligação entre a microbiota intestinal e o TEA traz perspectivas inovadoras para o tratamento clínico. Pesquisas estão avaliando intervenções que alteram a microbiota, como o uso de psicobióticos, incluindo probióticos e prebióticos, como possíveis terapias para aliviar sintomas gastrointestinais e comportamentais. Ademais, dietas personalizadas e, em situações críticas, o transplante de microbiota fecal, são considerados métodos potenciais. Contudo, apesar desses avanços, ainda existem lacunas no conhecimento atual. Esta área de estudo promete oferecer novas estratégias de manejo clínico para o TEA, necessitando de mais investigações. A ausência de dados de prevalência oficiais no Brasil é uma limitação importante, e a necessidade de mais estudos para estabelecer uma relação de causalidade definitiva entre a microbiota e o TEA é premente. Além disso, a individualidade da composição microbiana em cada paciente reforça a necessidade de abordagens personalizadas e multidisciplinares, que integrem a atenção à saúde intestinal com as terapias comportamentais já estabelecidas (Zeidan et al. 2022).

A questão norteadora que guiou esta revisão foi: "Qual é a evidência científica atual sobre a complexa relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a microbiota intestinal, incluindo a prevalência de comorbidades gastrointestinais e seletividade alimentar?"

Considerando a crescente prevalência do TEA – um distúrbio neurobiológico complexo e multifatorial – e a alta incidência de comorbidades gastrointestinais e seletividade alimentar extrema em indivíduos no espectro, o presente estudo tem como objetivo principal contextualizar, de maneira aprofundada, a complexa relação entre o TEA e a microbiota intestinal. Ao ir além dos déficits de comunicação e padrões repetitivos, esta pesquisa busca integrar a compreensão das manifestações comportamentais clássicas com as disfunções gastrointestinais que frequentemente as acompanham.

2. METODOLOGIA

Este estudo constitui-se como uma revisão narrativa da literatura, o que contribui na análise da relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a microbiota intestinal. O processo foi conduzido seguindo seis etapas centrais: 1) Definição da questão norteadora; 2) Busca dos artigos na literatura; 3) Coleta de dados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Discussão dos resultados; e 6) Apresentação da revisão narrativa.

A busca por artigos científicos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas e bibliotecas virtuais, reconhecidas pela relevância na área da saúde e biociências:

- **PubMed/MEDLINE** (National Library of Medicine)
- **Scielo** (Scientific Electronic Library Online)
- **LILACS** (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)
- **Google Scholar** (para literatura cinzenta relevante)

A estratégia de busca utilizou um conjunto de descritores na área de nutrição e seus equivalentes em inglês, combinados por operadores booleanos.

Os Critérios de Inclusão foram:

- Artigos completos, originais ou de revisão, que abordassem a relação entre TEA e microbiota intestinal.
- Estudos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Já os Critérios de Exclusão:

- Estudos que não apresentassem clareza metodológica ou que estivessem fora do escopo da questão norteadora.
- Artigos duplicados (mantendo-se o artigo da base primária de localização).

Assim a Seleção e Análise dos Estudos foi realizada da seguinte maneira:

Os títulos e resumos de todos os artigos encontrados foram lidos por [Nome do(s) Pesquisador(es)] para avaliação inicial dos critérios de inclusão e exclusão. Assim, os artigos pré-selecionados tiveram seu texto completo analisado, e a decisão final de inclusão foi tomada com base na sua relevância para a questão norteadora.

Após essas etapas, os estudos incluídos, foi realizado um fichamento com os principais achados sobre o tema para então organizar os resultados em temas e comparados para a construção da síntese narrativa, resultando na discussão dos achados.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O panorama estatístico brasileiro recente confere uma urgência ainda maior ao estudo do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e suas comorbidades. De acordo com os dados preliminares do Censo Demográfico 2022, divulgados pelo IBGE (2025), o Brasil possui, pela primeira vez, uma estimativa oficial, indicando que 2,4 milhões de pessoas têm diagnóstico de TEA, o que representa 1,2% da população brasileira. A maior prevalência (2,6%) concentra-se na faixa etária de 5 a 9 anos, evidenciando o impacto significativo da condição na infância e adolescência. Esse contingente populacional é diretamente afetado pela alta incidência de comorbidades, como os sintomas gastrointestinais e a seletividade alimentar extrema, que chegam a afetar mais de 50% das crianças no espectro. A magnitude desses números no contexto nacional ressalta a necessidade crítica de aprofundar a compreensão dos fatores biológicos subjacentes, como a disbiose intestinal (Camargo et al. 2025; Behrens, 2021).

Apesar da clareza sobre o aumento da prevalência e a alta taxa de comorbidades gastrointestinais no TEA – com estudos apontando para uma probabilidade até quatro vezes maior desses sintomas em crianças autistas – a pesquisa brasileira ainda carece de dados epidemiológicos robustos e específicos que conectem diretamente a composição da microbiota intestinal com os subtipos de manifestações clínicas do TEA em diferentes regiões do país. O conhecimento internacional aponta a disbiose (desequilíbrio da microbiota) como um fator potencial que agrava tanto os sintomas gastrointestinais quanto os neurocomportamentais (através do eixo intestino-cérebro). Portanto, a contextualização dessa complexa relação, feita por intermédio de uma revisão bibliográfica, é fundamental para subsidiar futuros estudos clínicos brasileiros, identificar perfis de risco associados à microbiota alterada e, em última instância, orientar o desenvolvimento de terapias nutricionais e probióticas mais assertivas para a população autista no Brasil (Camargo et al. 2025).

O TEA tem gerado grande preocupação, visto o alto número de diagnósticos anuais. Globalmente, as estatísticas indicam que o TEA atinge uma proporção de 1 a cada 68 indivíduos. Caracterizado como um transtorno do neurodesenvolvimento de alta prevalência, o TEA compromete o desenvolvimento cerebral normal, manifestando-se por déficits nas habilidades de comunicação, raciocínio prejudicado

e padrões comportamentais repetitivos e restritivos (Liu et al., 2019). Para tentar amenizar esses sintomas, os profissionais de saúde recorrem a terapias comportamentais e intervenções terapêuticas específicas. Em muitos casos, são prescritos medicamentos como Aripiprazol, Escitalopram, antidepressivos e fármacos que influenciam a concentração de serotonina – um neurotransmissor ou mensageiro químico presente no cérebro. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) podem contribuir para a melhoria da comunicação, das habilidades sociais e da capacidade de adaptação dos pacientes. No entanto, estudos anteriores apontaram que as intervenções terapêuticas também podem provocar hiperatividade e agressão, juntamente com efeitos colaterais como vômitos, irritabilidade, aumento do apetite, ganho de peso e sedação (DeFilippis e Wagner, 2016; Li et al., 2017).

A busca por compreender os mecanismos moleculares do TEA tem sido um foco de pesquisa, visando desenvolver opções de tratamento mais eficazes. Estudos indicam que tanto fatores genéticos, como alterações cromossômicas, quanto ambientais, incluindo dieta e estresse, desempenham um papel na origem e evolução do TEA (DeFilippis e Wagner, 2016). Desde há muito tempo, familiares de indivíduos com TEA têm reportado a ocorrência de sintomas gastrointestinais, tais como constipação, dor abdominal e diarreia. Notadamente, um número crescente de investigações tem apontado para a importância do eixo intestino-cérebro, que engloba as vias de comunicação bioquímica entre o sistema digestivo e o sistema nervoso central, e sua potencial associação com o TEA, conforme destacado por Babinská et al. (2022) e Ma et al. (2019). Esta linha de pesquisa abre caminhos para uma melhor compreensão da condição e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

Há cada vez mais indícios que demonstram o envolvimento da disbiose microbiana intestinal na patogênese de várias enfermidades, incluindo doença inflamatória intestinal (SII), doença celíaca (DC), alergias, asma, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, obesidade e o próprio TEA (Noor et al., 2021).

3.1 Eixo Microbiota–Intestino–Cérebro

O trato gastrointestinal hospeda trilhões de células bacterianas, um número que chega a ser dez vezes superior ao total de células do corpo humano (Kumar et al., 2018). Em média, o intestino humano contém cerca de 1 kg desses diversos grupos de microrganismos. Tais bactérias, em sua maioria, desempenham funções benéficas, estando frequentemente envolvidas na produção e no transporte de metabólitos, além de serem cruciais para a manutenção da homeostase intestinal.

A tecnologia de ponta, como o sequenciamento de última geração e o sequenciamento metagenômico, permitiu aos pesquisadores identificarem microrganismos que antes não podiam ser classificados por métodos de cultura tradicionais, superando uma limitação anterior (Carding et al., 2015).

Numerosas bactérias benéficas residem em nossos intestinos e, ao processarem os alimentos ingeridos, geram diversos neurotransmissores e metabólitos ativos no local. Por exemplo, o triptofano, um aminoácido essencial encontrado na dieta, serve como precursor da serotonina, um neurotransmissor. Mais de 1% a 2% do triptofano dietético é convertido em serotonina (Jennis et al., 2017). Bactérias intestinais benéficas, como a *Bifidobacterium infantis*, são responsáveis pela conversão do triptofano em serotonina, o que ajuda a regular as emoções e o comportamento (Desbonnet et al., 2008).

Além disso, o *Clostridium sporogenes* eleva a produção de metabólitos do triptofano, especificamente o ácido indol-3-propiónico (IPA). Essa molécula bioativa, tem a capacidade de aumentar a geração de moléculas antioxidantes e neuroprotetoras dentro do intestino. Entretanto, o intestino também é suscetível à invasão de diversos micróbios patogênicos (Javier Díaz-García et al., 2020). A presença de *Clostridium bolteae*, por exemplo, pode levar ao desenvolvimento de problemas gastrointestinais. É particularmente interessante notar que a bactéria do gênero *Clostridium* no cólon está associada a um risco e severidade aumentados do Transtorno do Espectro Autista (TEA) (Rosenfeld, 2015). Uma cepa específica dessa bactéria produz a neurotoxina tetânica (TeNT). Essa toxina pode viajar até o Sistema Nervoso Central (SNC) via nervo vago, onde bloqueia neurotransmissores ao realizar a clivagem proteolítica da sinaptobrevina, uma proteína da membrana da vesícula sináptica, desencadeando assim uma série de déficits comportamentais (Noor et al., 2021).

Tais descobertas recentes sobre o eixo intestino-cérebro destacam o intestino como um centro crucial de atividade neural. O intestino abriga milhões de células nervosas que formam uma vasta rede conhecida como Sistema Nervoso Entérico

(SNE), frequentemente apelidado de "nosso segundo cérebro". O SNE e o Sistema Nervoso Central (SNC) estão interligados principalmente pelo nervo vago, formando a base do eixo intestino-cérebro (Flannery et al., 2019; Kim et al., 2018; Babinská et al., 2022). A comunicação nesse eixo se estabelece por meio de diversas vias, incluindo o sistema nervoso autônomo, o SNE, neurotransmissores, hormônios e respostas imunes. Os neurotransmissores sintetizados no intestino têm um papel na regulação das nossas emoções, influenciando diretamente o eixo intestino-cérebro. É notável que aproximadamente 90% dos neurotransmissores, como a serotonina, são produzidos no intestino.

A diferença no modo de administração representa consórcios distintos de microbiota intestinal, que produzem metabólitos e desempenham papéis essenciais no corpo humano. Li et al. (2019) sugeriram que a presença de *Clostridium tetani* pode ser usada como um indicador para o diagnóstico de TEA (Quadro 1) (Li et al., 2019).

Quadro 1 – Resumo dos achados sobre Microbiota

Microrganismos (maior abundância)	Papel das bactérias no corpo humano	Referências
<i>Enterococcus</i> spp. (<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>)	Danos ao DNA no câncer colorretal	(Shao et al., 2019)
<i>Klebsiella</i> spp. (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>)	Envolvimento na patogênese da doença cardiovascular através da via mediada pela microbiota intestinal	(Averina et al., 2020)
<i>Bacteroides</i> spp. (<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>)	Fornece nutrientes para o crescimento de outras microbiotas intestinais, mantém a homeostase intestinal	(Yadav e Chauhan, 2020)
<i>Bifidobacterium</i> spp. (<i>Bifidobacterium infantis</i>)	Regula as emoções e o comportamento; mantém a homeostase intestinal, produz vitaminas e substâncias antimicrobianas e regula o sistema imunológico do hospedeiro	(Devika e Raman, 2019)
<i>Lactobacillus</i> spp. (<i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactobacillus nodensis</i> , <i>Lactobacillus vini</i> , <i>Lactobacillus paraplantarum</i>)	Melhora a função cerebral e eleva o humor	(Giri e Sharma, 2022)
<i>Clostridium</i> spp. (<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>Clostridium bolteae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium difficile</i>)	Aumenta a produção de moléculas antioxidantes e neuroprotetoras dentro do intestino; atua como um biomarcador para TEA; inibe o crescimento de outras microbiotas intestinais, promove o crescimento ou a virulência de patógenos intestinais	(Pandey et al., 2012)
<i>Prevotella</i> spp. (<i>Prevotella intestinalis</i>)	Regular os receptores inflamatórios durante a transcrição	(Iljazovic et al., 2020)

<i>Sneathia</i> spp. (<i>Sneathia amnii</i>)	Causa vaginose bacteriana	(Łaniewski e Herbst-Kralovetz, 2021)
<i>Sutterella</i> spp.	Envolvimento na patogênese do TEA	(Sun et al., 2020)
<i>Bilophila</i> spp. (<i>Bilophila wadsworthia</i>)	Envolvimento na patogênese da doença cardiovascular através da via mediada pela microbiota intestinal	(Chen et al., 2021)
<i>Achromobacter</i> spp. (<i>Achromobacter liguefaciens</i>)	Aumenta a degradação do triptofano, leva ao acúmulo de neurotransmissores no cérebro do paciente autista e bloqueia o transportador de efluxo na barreira hematoencefálica (BHE).	(Chen et al., 2021)
<i>Bacillus</i> spp. (<i>Bacillus subtilis</i>)	Regula a função cerebral e eleva o humor	(Chen et al., 2021)
<i>Ruminococcaceae</i> spp.	Leva a déficits comportamentais e fisiológicos no TEA	(Chen et al., 2021)
<i>Faecalibacterium</i> spp. (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>)	Previne a resposta inflamatória no intestino, promove a formação da memória e melhora a plasticidade neuronal por meio da regulação epigenética	(Chen et al., 2021)
<i>Corynebacterium</i> spp. (<i>Corynebacterium glutamicum</i>)	O triptofano atua como um precursor da serotonina, o que melhora o humor; a fenilalanina é considerada um biomarcador para sintomas semelhantes à depressão	(Averina et al., 2020)
<i>Pseudomonas</i> spp. (<i>Pseudomonas putida</i>)	Regula a função cerebral e eleva o humor	(Averina et al., 2020)
<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>Staphylococcus aureus</i>)	Regula a função cerebral e eleva o humor	(Kim et al., 2018)
<i>Akkermansia</i> spp. (<i>Akkermansia mucinifilia</i>)	Leva a déficits comportamentais e fisiológicos no TEA	(Averina et al., 2020)
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i>)	Protege os tecidos do estresse oxidativo	(Chen et al., 2021)
<i>Coprococcus</i> spp. (<i>Coprococcus verm</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Coprococcus catus</i>)	Promove a formação da memória e melhora a plasticidade neuronal por meio da regulação epigenética	(Chen et al., 2021)
<i>Citrobacter</i> spp. (<i>Citrobacter koseri</i>)	Aumenta a degradação do triptofano, leva ao acúmulo de neurotransmissores no cérebro em casos de TEA e bloqueia o transportador de efluxo na barreira hematoencefálica (BHE).	(Chen et al., 2021)
<i>Haemophilus</i> spp. (<i>Haemophilus influenza</i>)	Aumenta a degradação do triptofano, leva ao acúmulo de neurotransmissores no cérebro do paciente autista e bloqueia o transportador de efluxo na barreira hematoencefálica (BHE).	(Chen et al., 2021)
<i>Eubacterium</i> spp. (<i>Eubacterium hallii</i> <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium rectale</i>)	Promove a formação da memória e melhora a plasticidade neuronal por meio da regulação epigenética	(Chen et al., 2021)

Fonte: Autora (2025)

A formação do microbioma humano começa muito cedo na vida. Estudos mostram que a colonização por microrganismos pode iniciar ainda antes do nascimento, na placenta e no líquido amniótico, influenciando a saúde da gravidez e do feto. Após o nascimento, os recém-nascidos, especialmente os prematuros, começam a ser colonizados por bactérias no trato gastrointestinal. O leite materno também desempenha um papel crucial, transferindo espécies bacterianas benéficas, como *Lactobacillus* e *Staphylococcus*, dos seios das mães para os bebês, conforme destacado por Srikantha e Mohajeri (2019), Monda et al. (2017) e Li et al. (2017). Essa colonização inicial é essencial para o desenvolvimento saudável, influenciando o equilíbrio do microbioma e o bem-estar futuro do indivíduo.

Após o primeiro ano, uma microbiota única e complexa se estabelece, e sua composição tende a se estabilizar por volta dos 2 a 3 anos de idade. Tanto o período intrauterino durante a gestação quanto o período pós-natal representam uma janela crítica para a formação do microbioma infantil, o que terá repercussões na saúde geral ao longo de toda a vida (Lee, 2019). Coincidentemente, o volume do cérebro dos neonatos também passa de 36% para aproximadamente 90% do seu volume adulto final até os 2 anos de idade. Dessa forma, o estabelecimento de uma composição microbiana saudável ocorre no mesmo período de tempo crucial para o desenvolvimento cerebral (Srikantha e Mohajeri, 2019; Monda et al., 2017; Li et al., 2017).

Modelos animais têm fornecido *insights* sobre a relação entre estresse e microbiota. Um estudo em ratos demonstrou que submeter filhotes de ratos ao estresse da separação materna diária por um período de 3 horas, entre o segundo e o décimo segundo dia pós-natal, resultou em disbiose microbiana. Após essa exposição ao estresse crônico, observou-se um aumento na abundância das bactérias *Bacteroides* e *Clostridium* nos ratos, acompanhado por uma elevação nas células imunes, como citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (IL-6 e CCL2) (Forssberg, 2019).

3.2 Microbiota Materna no Período Inicial da Gestação e Seu Efeito no Neurodesenvolvimento Fetal

A janela de tempo que se estende da concepção à gestação é um período crítico para o neurodesenvolvimento fetal. Durante este estágio, diversos fatores,

como uma alimentação inadequada, infecções microbianas e estresse metabólico, podem induzir a disbiose no microbioma materno. Essa alteração microbiana tem o potencial de influenciar negativamente o desenvolvimento neurológico da prole, culminando em déficits comportamentais que podem persistir por toda a vida (Vuong et al., 2017).

Pesquisas indicam que a microbiota intestinal de mães influencia ativamente o desenvolvimento cerebral saudável de seus filhos. Isso ocorre por meio da regulação de perfis bioquímicos e da seleção de metabólitos nos cérebros fetais em desenvolvimento (Noor et al., 2020; Srikantha e Mohajeri, 2019). Durante a gestação, as bactérias presentes no trato intestinal materno produzem metabólitos que afetam o neurodesenvolvimento fetal. A microbiota intestinal modula a disponibilidade de nutrientes, bioquímicos e fatores de crescimento no sangue materno, essenciais para o crescimento e desenvolvimento cerebral adequado do feto. Estudos em camundongos revelaram níveis reduzidos de certos metabólitos em mães sem microbiota (GF) e naquelas tratadas com antibióticos (ABX), destacando a importância da microbiota materna (Botta et al., 2020; Kumar et al., 2018). Essa relação destaca o impacto da microbiota intestinal materna no desenvolvimento cerebral dos filhos.

Pesquisadores, como Vuong et al., realizaram um estudo intrigante utilizando modelos de camundongos. Eles compararam o impacto de diferentes condições microbianas maternas no desenvolvimento cerebral dos filhotes. Os resultados mostraram que a presença de bactérias do gênero *Clostridia* na microbiota materna afetou negativamente o desenvolvimento cerebral fetal, reduzindo a expressão gênica e a formação de conexões talamocorticais. Além disso, foi observado que essas bactérias diminuem a expressão de NTNG1, o que limita o crescimento dos axônios talâmicos.

Em contrapartida, a colonização por bactérias do grupo *Bacteroidetes* teve um efeito benéfico, aumentando significativamente o crescimento dos axônios talamocorticais. Felizmente, Vuong e colaboradores demonstraram que é possível restaurar a composição microbiana saudável em camundongos-mãe por meio de transplante fecal. Isso permitiu um aumento notável na abundância de *Bacteroides* e uma redução na de *Clostridium difficile*, sugerindo uma possível estratégia para promover o desenvolvimento cerebral saudável em filhotes (Forssberg, 2019).

Camundongos SP, ABX e GF foram expostos a explantes talâmicos. O resultado mostrou que um aumento em metabólitos, como trimetilamina-N-óxido

(TMAO), N,N,N-trimetil-5-aminovalerato (TMAV), propionato de imidazol (IP), 3-indoxil sulfato (3-IS) e hipurato (HIP), em embriões de camundongos SP em comparação com camundongos ABX e GF, pode aumentar o número de axônios *por meio* da axonogênese tálamo-cortical. A restauração desses metabólitos nas mães de camundongos com deficiência de microbiota pode potencialmente prevenir as anormalidades no desenvolvimento de conexões neuronais e melhorar o comportamento da prole. No entanto, pode haver aumentos nos relacionamentos com outros neurônios na presença dos metabólitos. Mais estudos são altamente necessários para implementar e analisar o resultado deste estudo na microbiota intestinal materna humana durante a gravidez (Vuong et al., 2020; Jennis et al., 2017).

3.2.1 Importância das Fibras Alimentares

A fibra alimentar tem uma importância central tem impacto no Sistema Nervoso Central (SNC). De acordo com pesquisas recentes, a ingestão de fibra aumenta significativamente a diversidade microbiana no intestino (Taddei et al., 2018 ; Warner, 2018 ; Lee, 2019). Em uma intervenção dietética, indivíduos que receberam fibra alimentar apresentaram uma mudança considerável na diversidade microbiana após apenas duas semanas. Essa alteração foi observada em 20% dos consumidores de fibra, com um aumento na abundância de bactérias benéficas que degradam a fibra, como a *Prevotella copri* (Johnson et al., 2021; Javier Díaz-García et al., 2020).

Um dos mecanismos-chave envolve a fermentação microbiana das fibras alimentares por bactérias gastrointestinais, como Firmicutes, Clostridia, Bacteroides e Desulfovibrio. Esse processo gera ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), incluindo butirato, acetato e propionato. O AGCC é uma molécula neuroativa produzida por bactérias gastrointestinais que influencia a função metabólica e do sistema imunológico, além de regular a expressão genética.

O butirato, um desses AGCCs, é notável por sua capacidade de melhorar profundamente a função do SNC. Ele age inibindo as histonas desacetilases (HDACs). A inibição das HDACs é um passo importante porque impede a desacetilação da proteína histona, o que inibiria o afrouxamento da cromatina. Esse afrouxamento é necessário para que as histonas acetiltransferases (HATs)

adicionem grupos acetil aos resíduos de L-lisina N-terminal, processo crucial para a transcrição (Lee, 2019; Srikantha e Mohajeri, 2019).

Além disso, o AGCC tem um papel na regulação energética das células intestinais. Ele induz a piruvato desidrogenase quinase (PDK), o que leva à inativação do complexo piruvato desidrogenase. Consequentemente, as células colonócitas não conseguem produzir energia de forma eficiente devido à interrupção da conversão de piruvato em acetil-CoA. Para suprir a demanda energética, os colonócitos produzem acetil-CoA por meio da β -oxidação do AGCC (Kumar et al., 2020; Noor et al., 2020).

A desregulação das histonas acetiltransferases pode levar a problemas de transcrição, contribuindo para doenças neurodegenerativas. Nesse contexto, inibidores de HDAC, como o butirato de sódio, surgem como candidatos promissores para aumentar a acetilação da histona e estimular a expressão gênica. No entanto, estudos sugerem que o excesso de propionato pode ter efeitos adversos, levando a comportamentos semelhantes ao autismo e alterações neuroinflamatórias. Isso ocorre porque o propionato pode atravessar as barreiras intestino-cérebro e hematoencefálica, afetando a função do sistema nervoso central (Botta et al., 2020; Vuong et al., 2020).

Pesquisas recentes indicam que os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) podem ter efeitos duplos em doenças neurodegenerativas. Por um lado, eles podem ser benéficos; por outro, prejudiciais. Notou-se que crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresentam uma produção aumentada de AGCCs, decorrente de alterações na fermentação de fibras alimentares. Esse achado sugere que os AGCCs podem ser usados como biomarcadores para detectar o TEA, conforme destacado por Wang et al. (2014) e Forssberg (2019). Essas descobertas abrem novas perspectivas para a compreensão e o diagnóstico do TEA.

3.3 Terapêutica do Microbioma

Para enfrentar os desafios do desenvolvimento moderno de medicamentos e diminuir a dependência de antibióticos (Ahmed et al., 2013b), as terapias microbianas têm ganhado grande popularidade. Elas aproveitam microrganismos benéficos, naturalmente presentes no corpo humano, e passaram por avanços significativos, como a engenharia genética, para aprimorar a interação hospedeiro-micróbio e elevar a eficácia e efetividade do tratamento (Yadav e Chauhan, 2021).

Isso se torna crucial, visto que os antibióticos tradicionais representam uma ameaça ao microbioma intestinal devido à falta de especificidade, eficácia limitada e ao desenvolvimento de resistência microbiana.

Existem duas abordagens principais: a Terapia Aditiva e a Terapia Subtrativa. Na Terapia Aditiva, um conjunto de micróbios benéficos é coletado de um doador humano saudável e introduzido no paciente por meio do Transplante Microbiano Fecal (FMT) ou do consumo de probióticos (Yadav e Chauhan, 2021). Probióticos: São microrganismos benéficos e não patogênicos (como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) que são introduzidos no corpo para restabelecer a composição saudável do microbioma intestinal (Sandler et al., 2000; Umbrello e Esposito, 2016).

Transplante Microbiano Fecal (FMT): Nesta abordagem, pacientes com distúrbios gastrointestinais passam pela restauração completa do seu consórcio microbiano intestinal. Esta alternativa aos probióticos e ao tratamento com antibióticos consiste na introdução de bactérias, arqueias, fungos e vírus (bacteriófagos), que atuam na regulação da homeostase microbiana e do sistema imunológico do hospedeiro (Żebrowska et al., 2021). A terapia FMT tem sido implementada com sucesso em vários estudos de distúrbios gastrointestinais, como infecções recorrentes por *Clostridium difficile* (rCDIs) e DII, mostrando resultados eficazes e satisfatórios, com crianças apresentando melhoria significativa nos sintomas gastrointestinais (Żebrowska et al., 2021).

Por outro lado, a Terapia Subtrativa utiliza bacteriocinas e bacteriófagos projetados, que exercem uma promissora atividade antimicrobiana. O objetivo é eliminar patógenos específicos no intestino sem causar danos aos outros micróbios do ecossistema. Isso representa uma opção superior ao uso de antibióticos, que frequentemente levam ao desenvolvimento de resistência. As bacteriocinas são peptídeos sintetizados no ribossomo que atacam micróbios indesejados de diversas maneiras: liberando toxinas, interrompendo mecanismos respiratórios, desintegrando a membrana celular e induzindo a morte celular (Yadav e Chauhan, 2021).

Pesquisas recentes mostraram que a cepa UCC118 de *Lactobacillus salivarius* produz uma bacteriocina de amplo espectro chamada Abp118, que é eficaz contra o patógeno causador de intoxicação alimentar, a *Listeria monocytogenes* (Gillor et al., 2008). Outro estudo, utilizando um modelo em camundongo, demonstrou que as bacteriocinas produzidas pela cepa *Lactobacillus casei* L26 LAFTI inibiram o crescimento de cepas específicas de *E. coli* e *L. monocytogenes*, oferecendo proteção à parede intestinal. Adicionalmente, a cepa

probiótica *Lactobacillus johnsonii* LA1 libera uma bacteriocina específica que impede o crescimento da bactéria causadora de úlceras, a *Helicobacter pylori* (Gillor et al., 2008). Estudos também indicaram o uso eficaz de bacteriocinas contra os gêneros *Clostridium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* e *Leuconostoc* (Gillor et al., 2008; Yadav e Chauhan, 2021).

A Terapia Moduladora oferece uma via para restaurar um equilíbrio saudável no microbioma intestinal, principalmente por meio de ajustes na dieta, exercícios físicos e uso de antibióticos. Essa abordagem favorece o estabelecimento de uma microbiota benéfica em detrimento de patógenos (Yadav e Chauhan, 2021).

Uma dieta nutritiva é fundamental para moldar a composição do microbioma intestinal. A formação dessa composição é influenciada pela quantidade, pelo tipo e pelo balanço dos macronutrientes essenciais (carboidratos, proteínas e gorduras), bem como de micronutrientes como a vitamina D (Conlon e Bird, 2014).

- **Influência dos Carboidratos:** Um estudo comparou a influência da intervenção dietética com carboidratos na microbiota intestinal de dois grupos: 171 crianças rurais africanas e 172 crianças urbanas europeias. Ambos os grupos foram submetidos a tipos de carboidratos dietéticos significativamente diferentes. Os resultados mostraram uma maior predominância de *Bacteroidetes* (73%) na microbiota das crianças africanas, enquanto nas crianças europeias, a abundância foi de 27% de *Bacteroidetes* e 51% de *Firmicutes* (De Filippo et al., 2010).
- **Influência das Proteínas:** Nosso intestino abriga bactérias proteolíticas, como espécies de *Bacteroides* (em particular *Bacteroides fragilis*), *Clostridium perfringens*, propionibactérias, estreptococos, bacilos e estafilococos (Macfarlane et al., 1986). Estas bactérias são responsáveis por converter proteínas em nitrogênio e aminoácidos (Scott et al., 2012).
- **Influência das Gorduras:** Estudos investigando a ingestão de gorduras demonstraram que um consumo elevado reduz a concentração de ácido graxo de cadeia curta (butirato) e a abundância de bifidobactérias (Scott et al., 2012). Embora uma dieta rica em gordura possa diminuir a inflamação intestinal, ela paradoxalmente eleva os marcadores plasmáticos de inflamação e a circulação de lipopolissacarídeos (Cani et al., 2007).

Além dos fatores internos, o exercício físico é um fator ambiental com impacto positivo na saúde da microbiota. Ele enriquece a diversidade microbiana, contribuindo para a homeostase e a integridade intestinal. O exercício aumenta a

proporção *Bacteroidetes-Firmicutes* e a produção de metabólitos bacterianos, como os AGCCs, o que auxilia na redução de distúrbios metabólicos e gastrointestinais (Monda et al., 2017).

Por fim, no âmbito das terapias subtrativas, os bacteriófagos são vírus desenvolvidos para infectar e destruir bactérias hospedeiras específicas. Eles têm se mostrado promissores no combate a infecções bacterianas, especialmente diante da crescente resistência a antibióticos. No entanto, pesquisas em modelos murinos indicam que as populações de bacteriófagos e bactérias podem coexistir no intestino. Por essa razão, são necessários mais estudos para definir as condições ideais que garantam a eficácia total da terapia com bacteriófagos (Mimee et al., 2016).

3.4 Importância da terapêutica microbiana para o autismo: estudos em animais, ensaios clínicos e suas limitações

Uma compreensão mais aprofundada do **eixo intestino-cérebro** e das funções das bactérias intestinais pode abrir caminho para o tratamento de distúrbios neurológicos, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA), com menos efeitos colaterais (Krajmalnik-Brown et al., 2015). As descobertas animadoras sobre a existência do que se convencionou chamar de "eixo microbiota-intestino-cérebro" sustentam a hipótese de que a microbiota intestinal pode ser um fator desencadeador de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com TEA (Valicenti-Mcdermott et al., 2006; van De Sande et al., 2014).

É notável que até 70% das crianças com TEA apresentam função gastrointestinal (GI) comprometida (Gondalia et al., 2012). Clínicos que atendem essas crianças reconhecem cada vez mais a correlação entre o TEA e a disfunção intestinal (Shen, 2015; Li et al., 2017; Warner, 2018).

Experimentos em modelos animais ilustram vividamente essa conexão. Estudos conduzidos na Universidade McMaster indicaram um forte vínculo entre o microbioma e distúrbios comportamentais em camundongos. Os pesquisadores utilizaram a transferência de microrganismos intestinais para alterar o comportamento: camundongos ansiosos se tornaram sociáveis após receberem micróbios de camundongos extrovertidos, e vice-versa. Em apenas três semanas

após o transplante, os camundongos ansiosos se tornaram mais sociáveis e com respostas prontas, enquanto os extrovertidos ficaram mais nervosos e com respostas tardias (Sharon et al., 2019). Este experimento sugere que a disbiose da microbiota intestinal pode fomentar o desenvolvimento de distúrbios neurocomportamentais (Luna et al., 2016). Entretanto, o exame dessas conexões em humanos começou apenas recentemente.

A abordagem terapêutica para pacientes com TEA frequentemente inclui recomendações médicas de uma dieta baseada em vegetais, suplementos prebióticos e probióticos. Um prebiótico é definido como um ingrediente alimentar não digerível que promove o aumento da abundância de bactérias comensais no intestino (Groer et al., 2015; Liang et al., 2019).

Em casos clínicos, o uso de antibióticos tem mostrado efeitos. Em um caso relatado, os médicos identificaram um número elevado de bactérias patogênicas, como *Clostridium tetani*, no intestino de uma criança com sintomas de autismo (Shaw, 2010). O tratamento com vancomicina resultou em uma reversão imediata dos sintomas (Bolte, 1998). De modo geral, o tratamento com antibióticos anti-*Clostridium* em algumas crianças autistas reduziu significativamente o comportamento anormal (Kang et al., 2017).

Contudo, a vancomicina apresenta uma desvantagem considerável por não ser seletiva entre bactérias benéficas e prejudiciais. Assim, é imperativo que mais pesquisas sejam conduzidas para identificar antibióticos direcionados mais específicos e para desenvolver abordagens alternativas que minimizem o uso de vancomicina, especialmente como parte do pré-tratamento na Terapia de Transferência de Microbiota (MTT) (Adams et al., 2019).

Uma abordagem promissora tem sido o transplante fecal. No modelo murino de autismo, a adição de mais bactérias simbióticas, como *B. fragilis*, via transplante fecal, demonstrou uma melhoria substancial nos sintomas associados ao TEA (Mayer et al., 2014; Mangiola, 2016). Teoricamente, o tratamento por transplante fecal tem o potencial de tratar pacientes com TEA através do consumo de bactérias benéficas (Sanders et al., 2013; Xu, 2015; Li et al., 2017). É importante notar, no entanto, que esta terapia tem sido alvo de críticas por ser aplicada em pequenos grupos amostrais, pela falta de replicação dos resultados e pela possível omissão de outras variáveis relevantes.

Ao longo dos anos de intervenção, melhorias significativas nos sintomas gastrointestinais e de autismo foram observadas (Sandler et al., 2000). Um ensaio

clínico de MTT foi realizado em 18 participantes por 2 anos, consistindo em antibióticos, limpezas intestinais, um supressor de ácido estomacal e transplante de microbiota fecal. Após 2 anos de tratamento, uma melhora significativa nos sintomas gastrointestinais e relacionados ao TEA e elevação das abundâncias relativas de *Bifidobacterium* e *Prevotella* foram observadas entre todos os 18 participantes. Após o tratamento, a maioria dos participantes experimentou um aumento na diversidade microbiana, mesmo após 2 anos de terapia em crianças com desenvolvimento típico (Adams et al., 2019). Este estudo demonstrou a eficiência a longo prazo do MTT para pacientes com TEA que sofrem de distúrbios gastrointestinais (Kang et al., 2019), e a mudança permanente no ecossistema intestinal criou uma condição favorável para a sobrevivência de novos micróbios saudáveis. Entretanto, a limitação do estudo foi que, em certas bactérias, leituras curtas, incluindo regiões conservadas do rRNA 16S bacteriano, foram alvos de sequenciamento de amplicon para as classificações taxonômicas (Adams et al., 2019).

É essencial abordar que o transplante de medula óssea (MTT) apresenta desvantagens significativas, e há chances de que patógenos potencialmente fatais do doador invadam o intestino do receptor durante o tratamento. Em um incidente específico, um paciente imunocomprometido sofreu de doença grave e acabou falecendo após receber bactérias multirresistentes durante um transplante de microbiota (Adams et al., 2019). Para evitar tal incidente, deve-se realizar uma triagem microbiana adequada do doador para identificar organismos multirresistentes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o presente estudo teve como objetivo principal explorar a complexa relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a microbiota intestinal. A associação entre o eixo intestino-cérebro e o TEA é cada vez mais evidenciada, com vários fatores contribuindo para a disbiose do microbioma intestinal e a colonização de micróbios patogênicos. A colonização precoce, o modo de parto, o uso de antibióticos e o estresse são alguns dos fatores que podem levar à disbiose e impactar a função do sistema nervoso central.

Em resumo, o TEA é um distúrbio complexo que envolve tanto fatores genéticos quanto ambientais, e sua relação com a microbiota intestinal tem sido

objeto de estudo crescente. Os estudos se concentram na interrelação do TEA e a composição da microbiota intestinal, pois indivíduos diagnosticados com TEA apresentam maiores chances de sintomas gastrointestinais. O aparecimento desses sintomas tem prevalência superior em comparação à população neurotípica. Assim, justificando a busca por compreender os mecanismos moleculares do TEA para então desenvolver melhores opções de tratamento, levando em consideração tanto fatores genéticos quanto ambientais.

Os achados desta revisão narrativa destacam que a microbiota intestinal tem papel muito importante para o desenvolvimento cerebral saudável dos filhos, pois influencia na regulação de perfis bioquímicos e a seleção de metabólitos nos cérebros fetais durante seu desenvolvimento. Contudo ainda são necessários um maior banco de dados de prevalência oficiais no Brasil, o que evidencia a necessidade de mais estudos. A individualidade da composição microbiana em cada paciente reforça a necessidade de abordagens personalizadas e multidisciplinares. A compreensão mais aprofundada do eixo intestino-cérebro e das funções das bactérias intestinais abre caminho para o tratamento de distúrbios neurológicos, como o TEA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVERINA, O. et al. Bacterial metabolites of the human gut microbiota correlated with depression. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 23, 9234, 2020. DOI: 10.3390/ijms21239234.

BABINSKÁ, K. et al. Association of Conduct Problems and Gastrointestinal Symptoms in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, v. 58, n. 3, p. 69–72, 2022.

BEHRENS LMP. Ácidos graxos de cadeia curta e seu papel na patofisiologia do hospedeiro. 2021 Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/232269>. 12 de outubro de 2025.

BOTTA, P. et al. A circuit of the medial amygdala stops experience-dependent momentary pauses during exploration. *Cell*, v. 183, n. 3, p. 605–619.e22, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.023.

CAMARGO, L. C. de O. et al. A microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro no Transtorno do Espectro Autista: evidências atuais e perspectivas futuras. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 2, 2025. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/nLCCGtGsS6DKqQn4NmYKRjL/?lang=pt>. Acesso em: 12 de outubro de 2025.

CARDING, S.; VERBEKE, K.; VIPOND, D.; CORFE, B.; OWEN, L. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*, v. 26, p. 26191, 2015. DOI: 10.3402/mehd.v26.26191.

CHEN, Y. et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics and cesarean section with and without labor on infant *Bifidobacterium* and other gut bacteria. *Microorganisms*, v. 9, n. 9, 1847, 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9091847.

DEFILIPPIS, M.; WAGNER, K. D. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 46, n. 2, p. 18–41, 2016.

DÍAZ-GARCÍA, F. J.; FLORES-MEDINA, S.; SORIANO-BECERRIL, D. M. Interaction between human gut microbiota and the gut-brain axis: relationship with autism spectrum disorders. *Microorganisms*, 318, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.89998.

FLANNERY, J.; CALLAGHAN, B.; SHARPTON, T.; FISHER, P.; PFEIFER, J. Is adolescence the missing developmental link in microbiome-gut-brain axis communication? *Developmental Psychobiology*, v. 61, n. 5, p. 783–795, 2019. DOI: 10.1002/dev.21821.

FORSSBERG, H. Programming of the microbiome in brain development: implications for neurodevelopmental disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 61, n. 7, p. 744–749, 2019. DOI: 10.1111/dmcn.14208.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo 2022 identifica 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas com autismo no Brasil. Agência IBGE de Notícias, 23 maio 2025. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/43464-censo-2022-identifica-2-4-milhoes-de-pessoas-diagnosticadas-com-autismo-no-brasil>. Acesso em: 14 out. 2025.

JENNIS, M. et al. Tryptophan indoles derived from the microbiota increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 30, n. 2, e13178, 2017. DOI: 10.1111/nmo.13178.

JOHNSON, A.; HOUTTI, M.; SABOE, A.; KOECHER, K.; MENON, R.; KNIGHTS, D. Whole wheat cereals and bran affect microbiome stability. *Current Developments in Nutrition*, v. 5, Supplement_2, p. 1162, 2021. DOI: 10.1093/cdn/nzab054_017.

KIM, N.; YUN, M.; OH, Y.; CHOI, H. Altering the mind with the gut: modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of Microbiology*, v. 56, n. 3, p. 172–182, 2018. DOI: 10.1007/s12275-018-8032-4.

KUMAR, J. et al. Serine protease S9A generates gluten antigen catabolic competence for human gut microbe. *Indian Journal of Microbiology*, v. 58, n. 3, p. 294–300, 2018.

LEE, H. The interaction between the gut microbiome and nutrients in developing human diseases via epigenetic mechanisms. *Genomics & Informatics*, v. 17, n. 3, e24, 2019. DOI: 10.5808/gi.2019.17.3.e24.

LI, N. et al. Correlation of gut microbiome between children and mothers with ASD and potential biomarkers for risk assessment. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, v. 17, n. 1, p. 26–38, 2019. DOI: 10.1016/j.gpb.2019.01.002.

LI, Q.; HAN, Y.; DY, A.; HAGERMAN, R. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 2017. DOI: 10.3389/fncel.2017.00120.

LIU, F. et al. Altered composition and function of the gut microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry*, v. 9, n. 1, 2019. DOI: 10.1038/s41398-019-0389-6.

MCELHANON, B. O.; MCCracken, C.; KARPEN, S.; SHARP, W. G. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*, v. 133, n. 5, p. 872-883, 2014.

MA, B. et al. Altered gut microbiota in Chinese children with autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 2019. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00040.

MONDA, V. et al. Exercise modifies gut microbiota with positive health effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, p. 1–8. DOI: 10.1155/2017/3831972.

NOOR, R. et al. Microorganisms and cardiovascular diseases: importance of gut bacteria. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, v. 26, n. 5, p. 22, 2021. DOI: 10.52586/4921.

ROSENFELD, C. Microbiome disorders and autism spectrum disorders. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 43, n. 10, p. 1557–1571, 2015. DOI: 10.1124/dmd.115.063826.

SRIKANTHA, P.; MOHAJERI, M. The possible role of the microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 9, 2115, 2019. DOI: 10.3390/ijms20092115.

VUONG, H.; YANO, J.; FUNG, T.; HSIAO, E. The microbiome and host behavior. *Annual Review of Neuroscience*, v. 40, n. 1, p. 21–49, 2017. DOI: 10.1146/annurev-neuro-072116-031347.

VUONG, H. et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature*, v. 586, n. 7828, p. 281–286, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2745-3.

WANG, L.; CONLON, M.; CHRISTOPHERSEN, C.; SORICH, M.; ANGLE, M. Gastrointestinal microbiota and metabolic biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers in Medicine*, v. 8, n. 3, p. 331–344, 2014. DOI: 10.2217/bmm.14.12.

WONG, H.; SMITH, R. Patterns of use of complementary and alternative medical therapies in children diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 36, n. 7, p. 901–909, 2006. DOI: 10.1007/s10803-006-0131-0.

ZEIDAN, J. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, v. 15, n. 5, p. 778-790, 2022.