



**Pró- Reitoria de  
Graduação Curso de  
Nutrição  
Trabalho de Conclusão de Curso**

**COMO A MICROBIOTA INTESTINAL PODE INFLUENCIAR  
NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA? - UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

**Autor: Juliana Almeida Cortês dos Anjos;  
Rhaylane Gomes Rodrigues  
Orientador: Prof<sup>a</sup> Msc. Caroline Romeiro**

**Brasília - DF  
2018**

**JULIANA ALMEIDA CORTÊS DOS ANJOS  
RHAYLANE GOMES RODRIGUES**

**COMO A MICROBIOTA INTESTINAL PODE INFLUENCIAR NO TRANSTORNO DO  
ESPECTRO AUTISTA? - UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Artigo científico apresentado ao curso de graduação em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Msc. Caroline Romeiro

**Brasília  
2018**



Artigo de autoria de Juliana Almeida Cortês dos Anjos; Rhaylane Gomes Rodrigues, intitulado “COMO A MICROBIOTA INTESTINAL PODE INFLUENCIAR NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA? – UMA REVISÃO DA LITERATURA”, apresentado como requisito parcial para obtenção de Bacharel em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, em 21 de novembro de 2018, defendido e aprovado pela banca examinadora abaixo assinada:

---

Profª Msc. Caroline Romeiro Olimpio de Meneses  
Orientadora  
Nutrição – UCB

---

Profª Msc. Maria Fernanda Castioni G. de Souza  
Nutrição – UCB

---

Henny Kamilla Ramos de Lima  
Nutricionista

Brasília  
2018

## **AGRADECIMENTO**

Agradecemos especialmente a Deus, por ter acreditado em nós e nos ter concedido a graça de permanecer durante esses 4 anos que se passaram. Por tudo o que nos proporcionou a viver e crescer. Agradecemos a Prof<sup>a</sup> Caroline Romeiro, nossa orientadora, por ter acreditado em nosso potencial e ter nos auxiliado em tudo o que precisávamos, a Prof<sup>a</sup> Fabiani Beal pelo carinho e amor para conosco nos dias difíceis em que pensamos em desistir. Aos nossos pais e familiares por toda paciência, dedicação e amor. Por fim e não menos importante, a nossas amigas Bárbara Almeida Miguel e Jamile Braz dos Santos (Q4), que estiveram conosco durante essa jornada, compartilhando dos sofrimentos e dificuldades, alegrias e conquistas. Agradecemos imensamente a todos que de alguma forma nos ajudaram.

## COMO A MICROBIOTA INTESTINAL PODE INFLUENCIAR NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA? - UMA REVISÃO DA LITERATURA

ANJOS, JULIANA ALMEIDA CORTÊS DOS<sup>1</sup>  
RODRIGUÊS, RHAYLANE GOMES<sup>1</sup>  
ROMEIRO, CAROLINE<sup>2</sup>

### RESUMO

Esta revisão bibliográfica teve como objetivo evidenciar a relação das alterações na microbiota intestinal que acarretam um quadro de disbiose, com o agravamento dos sinais e sintomas comumente associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA). Através da alimentação adequada é possível modular a microbiota proporcionando melhora na qualidade de vida dos indivíduos portadores do TEA. Foi realizada uma revisão de artigos científicos publicados no período entre 1993 a 2018. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves ou termos para busca: “Nutrição e Autismo”, “Microbiota Intestinal”, “Alterações Gastrointestinais”, “Transtorno do Espectro Autista” e “Intervenção Nutricional”, e foram selecionados ao final 57 artigos para a elaboração desta revisão. Portadores desse transtorno podem apresentar diversas alterações gastrointestinais, principalmente devido ao aumento da permeabilidade intestinal, que podem causar efeitos deletérios no Sistema Nervoso Central (SNC), acarretando alterações neurológicas e comportamentais. Conclui-se que os desequilíbrios da microbiota intestinal, associada ao aumento da permeabilidade intestinal, ocasionadas pela disbiose, estão relacionados com o agravamento dos sintomas do TEA, devido às alterações que podem ocorrer no eixo encéfalo-intestino, com o aumento de patógenos e neurotoxinas.

**Palavras-chave:** Nutrição. Autismo. Microbiota Intestinal. Alterações Gastrointestinais. Disbiose Intestinal. Suplementação Nutricional.

### 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma síndrome complexa do Transtorno Global do Desenvolvimento, que atinge cerca de 1% da população mundial e que expressam algum dos diferentes graus do autismo. Apresenta maior prevalência em crianças do sexo masculino e pode ser diagnosticado antes dos 3 anos de idade. Caracteriza-se por alterações no comportamento da criança, prejuízo na comunicação e padrões estereotipados de interesse e atividades, dificultando assim sua interação social e relacionado a um déficit na comunicação. Segundo a Associação Brasileira de Autismo (ABRA), o TEA caracteriza-se por alterações e desvios em relação à comunicação, na interação social e no uso da imaginação e do pensamento (CARVALHO et al., 2012; LACH, 2017; MELLO, 2016).

---

<sup>1</sup> Estudante do curso de Nutrição da Universidade Católica de Brasília.

<sup>2</sup> Mestre e Docente do curso de Nutrição da Universidade Católica de Brasília.

Em 2010 o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) divulgou um censo estimando que cerca de 454.706 crianças são portadoras do Transtorno do Espectro do Autismo no Brasil, com uma prevalência de uma a cada 150 crianças, seguindo a proporção média de 3 homens para cada 1 mulher (CAETANO, 2018).

A etiologia do autismo ainda é desconhecida, porém acredita-se que a causa seja multifatorial. Algumas análises sugerem que o surgimento desta síndrome esteja relacionado com predisposição genética, fatores de risco durante o período gestacional, incluindo o alto consumo de toxinas através de alimentos, entre outros fatores externos e ambientais (CARVALHO et al., 2012).

O estado nutricional do indivíduo autista não depende somente da ingestão alimentar, mas também dos processos fisiológicos e metabólicos, tais como a digestão e absorção de nutrientes. A maior dificuldade encontrada em relação à alimentação está associada a dois fatores comumente percebidos em crianças autistas. O primeiro deles é a seletividade, devido aos comportamentos repetitivos e a resistência ao novo, que pode gerar uma limitação em relação à variedade dos alimentos, além da recusa ou a não aceitação do alimento. O segundo fator é a indisciplina, que pode ocorrer devido ao fator anterior, resultando em choro, agitação e até mesmo agressividade, alguns sinais comportamentais comuns em autistas. Desta maneira, esses fatores podem levar a carências nutricionais específicas, principalmente deficiência de micronutrientes, e desequilíbrio energético, uma vez que o consumo energético pode ser menor do que o recomendado (CARVALHO et al., 2012).

A interação entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o trato gastrointestinal (TGI) é influenciada pela microbiota intestinal, sendo que este vai além da regulação de funções digestivas, podendo ser também associada a distúrbios alimentares e inflamações intestinais (LACH, 2017).

A formação da microbiota intestinal começa imediatamente após o parto, mantendo-se em constante evolução até a fase adulta. Alterações na microbiota intestinal podem exercer influências sobre os demais sistemas tanto na fase inicial da vida, quando o indivíduo ainda é criança, ou até a fase adulta, podendo manifestar-se através de respostas imunológicas e alterações no metabolismo energético. Tais modificações podem tornar o indivíduo mais resistente ou suscetível ao desenvolvimento de psicopatologias (BORRE, 2014; LACH, 2017).

O desequilíbrio na microbiota intestinal pode promover o desenvolvimento de doenças no SNC, além de alterar também a função cognitiva, podendo provocar ainda comprometimento na sociabilidade do indivíduo (LACH, 2017).

Pacientes autistas apresentam prevalências de distúrbios no trato gastrointestinal. Os sinais e sintomas gastrointestinais (GI) comumente relatados por portadores do espectro autista são diarreia, quadros de constipação intestinal, distensão e dor abdominal, inflamação do trato gastrointestinal. Estudos demonstraram que o aumento da permeabilidade intestinal em portadoras do espectro autista é frequente, sendo descrito uma prevalência de 9 das 21 crianças (43%) com TEA (BUIE et al., 2010; LACH, 2017).

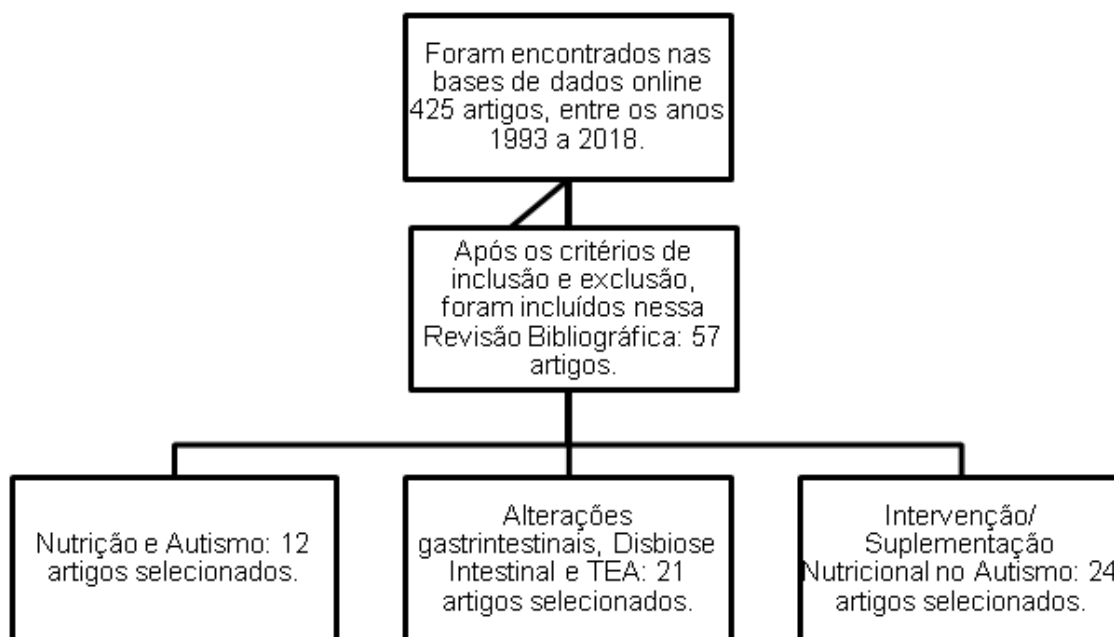
Essa revisão bibliográfica teve como objetivo abordar a relação das alterações na microbiota intestinal com o agravamento dos sinais e sintomas do TEA, e destacar as possíveis deficiências nutricionais encontradas em pacientes com autismo. Além disso, abordar as possíveis condutas e intervenções nutricionais, incluindo o uso de

bactérias probióticas, e a suplementação de vitaminas e minerais, que possam ser eficazes na melhora da qualidade de vida em portadores desse transtorno.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica estruturada, em que foram utilizadas bases de dados e revistas científicas online, sendo PubMed, Scielo e Google Acadêmico, considerando as seguintes palavras chaves ou termos pra busca: “Nutrição e Autismo”, “Microbiota Intestinal”, “Alterações Gastrintestinais”, “Transtorno do Espectro Autista” e “Intervenção Nutricional”. Utilizou-se critérios de inclusão e exclusão, considerando os títulos e resumos das publicações encontradas, e os demais artigos encontrados foram excluídos por abordarem outros temas e/ou por não serem direcionados ao tema citado, e sucessivamente, foram selecionados 57 artigos em inglês, espanhol e português, entre os anos 1993 a 2018. O fluxograma apresentado na Figura 1 mostra o processo de seleção dos artigos usados nessa revisão.

Figura 1 - Seleção de artigos e periódicos contidos nesta revisão.



Fonte: Elaborado por autoras.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO AUTISMO E SUA RELAÇÃO COM MICROBIOTA INTESTINAL

O autismo é um Transtorno Global do Desenvolvimento que atinge cerca de três a cinco crianças a cada mil, sendo a maior parte do sexo masculino. Caracteriza-se como uma diminuição da interação e comunicação social, além de atividades e interesses limitados. Crianças com autismo apresentam períodos de isolamento, mas

simultaneamente associado a períodos de agressividade, irritabilidade, tendências para autoagressão e hiperatividade (VAZ et al., 2015).

De acordo com alguns autores, portadores desse transtorno podem ainda apresentar diversas alterações gastrintestinais, como menor produção de enzimas digestivas, alteração da permeabilidade intestinal, inflamações na parede intestinal, dor abdominal, diarreia crônica, flatulência, vômitos, intolerância aos alimentos e irritabilidade (CARVALHO et al., 2012).

Em um estudo no qual foi realizada endoscopia e biópsia, analisou-se o trato digestivo de um grupo de crianças autistas que simultaneamente apresentavam dor e distensão abdominal, diarreia, dor crônica, dificuldades com o sono ou irritabilidade inexplicável. Demonstrou achados anormais tais como, gastrite crônica, duodenite crônica, baixa atividade das enzimas digestivas intestinais para carboidratos ou um aumento da secreção pancreática e da secreção biliar após administração do hormônio secretina (MUNDY, 2011).

Outro aspecto importante ligado aos pacientes com autismo é a disfunção de mecanismos ou componentes do sistema imune que incluem uma proporção anormal de células TCD4+ e de células TCD8+, elevada contagem de monócitos do sangue, uma redução do número de linfócitos e de anticorpos auto reativos e o desequilíbrio de imunoglobulinas do soro e da mucosa (CRITCHFIELD et al., 2011).

Alguns estudos descrevem alterações enzimáticas em indivíduos com TEA, com diminuição da expressão e transporte de enzimas, condições estas que podem gerar má digestão e absorção de nutrientes. Contudo, esses nutrientes que não foram digeridos podem servir como substratos energéticos para bactérias, e conseqüentemente, favorecendo a colonização e proliferação de bactérias patogênicas e neurotoxinas na microbiota intestinal, podendo acarretar em alguns sintomas GI, como constipação intestinal ou diarreia (OLIVEIRA, 2012).

Estudos apontam uma possível associação da piora dos sintomas do autismo com uma má metabolização dos carboidratos. Surgiram algumas evidências de possíveis problemas na produção de enzimas responsáveis pela degradação/ digestão/ hidrólise de carboidratos, como a lactose, por exemplo, e que esse efeito pode piorar ainda mais as alterações intestinais em autistas. Entretanto, ainda há poucos estudos que comprovem essa relação (WHITELEY, 2015).

Uma teoria abordada por alguns autores, que pode possivelmente influenciar essas alterações intestinais em autistas, é a Disbiose Intestinal, onde ocorre uma alteração da microbiota intestinal. A microbiota intestinal possui bactérias anaeróbias, principalmente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que são gêneros com maior resistência às condições do trato gastrintestinal como a presença de sais biliares, enzimas pancreáticas e o suco gástrico. Além disso, são as que fornecem a principal fonte de energia para as células epiteliais intestinais, e conseqüentemente fortalecem o sistema imunológico. Então, pacientes com TEA apresentam um desequilíbrio na microbiota intestinal, devido à diminuição de bactérias *Bifidobacterium* e o aumento de bactérias patogênicas, causando uma inflamação da mucosa intestinal, e ocasionando o surgimento de sintomas e alterações GI (ROLFE, 2000; ALVES, 2017).

Alguns fatores que podem favorecer ao desenvolvimento da disbiose intestinal estão relacionados aos fatores dietéticos, como carência de micronutrientes, principalmente do zinco, baixa ingestão de fibras, consumo excessivo de carboidratos simples, e mastigação inadequada e insuficiente. Esses fatores prejudicam a nutrição



das bactérias intestinais, e favorecem o crescimento de bactérias patogênicas, além de reduzir a quantidade de enzimas pancreáticas (MARQUES, 2013).

A disbiose intestinal tem ação prejudicial à capacidade entérica de desintoxicação, causando uma adesão de xenobióticos à parede intestinal, desta forma, ocasionando em uma alteração da permeabilidade (MEZZELANI et al., 2015). Esta disbiose intestinal somada a uma disfunção imunológica, agravada por fatores ambientais e a hiperpermeabilidade da mucosa intestinal, demonstram ser fatores determinantes para o agravamento dos comportamentos autísticos (MARCELINO, 2010).

Estudos apresentaram que esses indivíduos possuem uma população de bactérias patogênicas na microbiota intestinal em quantidade anormal, acarretando um processo de disbiose, e conseqüentemente um desequilíbrio imunorregulatório. Os quadros GI em portadores do TEA se apresentam como: consistência das fezes alteradas, flatulência, desconforto abdominal, inchaço e vômito (HOVARTH; PERMAN, 2002).

Alterações na microbiota intestinal podem estar associadas com alterações no funcionamento do SNC, evidenciando assim a interação entre o sistema digestório, microbiota intestinal e SNC no controle da homeostase fisiológica. Portanto, disfunções nessa interação podem ocasionar no desenvolvimento de doenças psiquiátricas, como o autismo, esquizofrenia e depressão. Estima-se que alterações na microbiota intestinal podem promover maior produção de neurotoxinas, contribuindo assim com a piora dos sintomas autistas (LACH, 2017).

Em uma microbiota intestinal de um indivíduo adulto saudável pode-se encontrar filamentos de bactérias, como *Lactobacillus*, *Clostridium* e *Bacteroides*, que podem fornecer benefícios como proteção de bactérias patogênicas, melhora da imunidade e síntese de alguns nutrientes essenciais, como a vitamina K. Além disso, as bactérias intestinais também são essenciais para a síntese de triptofano, aminoácido essencial para a síntese de proteínas e para a síntese de serotonina (5-hidroxitriptano) e melatonina (LACH, 2017).

Pacientes com autismo tem uso de antibiótico muito recorrente em sua história clínica, fazendo com que sua microbiota sofra mudanças e microrganismos patogênicos e produtores de toxinas acabam tendo maior oportunidade de se multiplicar no intestino. Pesquisadores acreditam que o uso excessivo de antibióticos pode alterar a composição da microbiota intestinal, ocorrendo desta forma, maior crescimento de bactérias patogênicas na microbiota, causando diversos problemas gastrintestinais (PARRACHO et al., 2005; DIAS, 2016).

Estudos comparando a microbiota intestinal de pacientes com TEA com o grupo controle demonstraram que autistas possuem uma concentração dez vezes mais elevada, para microrganismos do gênero *Clostridium spp.* Por esse motivo acredita-se que a presença do gênero *Clostridium spp.* e suas toxinas podem estar relacionados com os sintomas comportamentais do autismo. Entretanto ainda não há uma gama maior de estudos em relação a essa temática (SANDLER et al., 2000; CRITCHFIELD et al., 2011).

Ademais, estudos demonstram também uma elevação de *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes* e *Alistipes*, enquanto *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* se apresentaram em níveis reduzidos em autistas (ANGELIS et al., 2013).

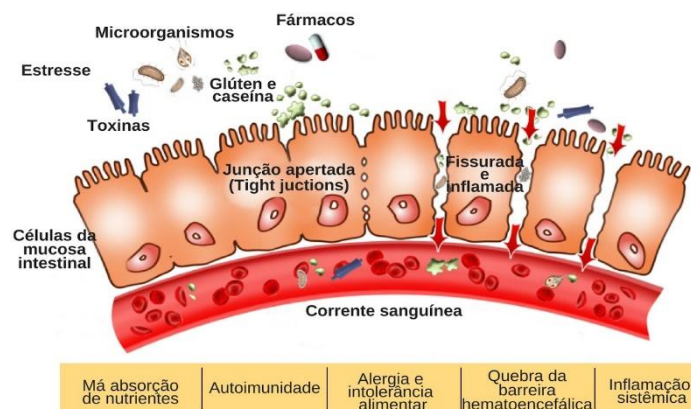
Portadores do TEA podem apresentar deficiência em alguns aminoácidos, como o triptofano que é utilizado pelo cérebro, tendo por função a produção de serotonina que é um importante neurotransmissor nos processos bioquímicos do sono e humor, assim como a deficiência de tirosina que é um precursor do neurotransmissor (GROPPER et al., 2012).

A falta desses aminoácidos está relacionada a uma má alimentação, além de alto teor de corantes e conservantes, ou a dietas rigorosas. Porém, estudos relatam que a hipótese mais aceita é que indivíduos autistas possuem uma microbiota intestinal diferente das pessoas que não possuem a doença, ou seja, esses indivíduos apresentam distúrbios que envolvem todo o seu sistema digestório (FINEGOLD, 2011).

A relação entre o sistema digestório e o cérebro, denominada de eixo encéfalo-intestino, onde pode ocorrer alteração recíproca no trato gastrointestinal e encéfalo, pode ser desencadeada, por exemplo, pelo estresse mental, sendo este considerado um fator essencial no controle da microbiota intestinal. Ou seja, o cortisol, hormônio relacionado às respostas do estresse em humanos, pode alterar a permeabilidade intestinal, através de modulações das funções e composições da barreira da mucosa intestinal, alterando dessa forma a microbiota intestinal. Além disso, ocorre também o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias (LACH, 2017).

Essa alteração ocorre, pois, entre as células epiteliais presentes no intestino, existem as tight junctions (complexos juncionais) que promovem a seletividade da barreira de permeabilidade. Quando a permeabilidade intestinal começa a ser alterada, ou seja, quando ocorre o aumento da permeabilidade intestinal, em resposta a citocinas inflamatórias liberadas pelo estresse, as tight junctions são expandidas, permitindo que bactérias e antígenos atravessem o epitélio (Figura 2). Com isso, o aumento da permeabilidade intestinal pode causar danos ao SNC através de um efeito cascata, pois uma inflamação pode aumentar cada vez mais a permeabilidade intestinal, até desenvolver um processo inflamatório sistêmico, e conseqüentemente, o desenvolvimento de patologias psicológicas (LACH, 2017; CARVALHO et al., 2012).

Figura 2 - Efeitos do aumento da permeabilidade intestinal.



Fonte: Adaptado de Roberts (2017).

Legenda: Entrada de alimentos mal digeridos (peptídeos, proteínas, dissacarídeos, polissacarídeos, lipídios); induzem os enterócitos a liberarem zonulina, sendo ela responsável o tráfego entre tecidos,

desta forma, fazendo com que ocorra o espaçamento entre as células. Com a entrada maciça de antígenos que são altamente imunogênicos são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC's) para as células LTCD4, fazendo com que ocorra a produção de citocinas que por seguinte fazem o recrutamento de linfócitos, que podem acarretar em: alergias alimentares que são mediadas por imunoglobulina E (IgE), intolerância alimentar que são mediadas por imunoglobulina G (IgG), doenças inflamatórias e autoimunes; Entrada maciça de alimentos, toxinas ambientais ou farmacêuticas ocorre a sobrecarga da função de desintoxicação hepática (fase I e II) e fadiga devido ao alto consumo de ATP; Entrada maciça de patógenos.

Outro fator comumente perceptível em autistas é a sensibilidade alimentar, principalmente ao glúten e a caseína. O glúten é uma combinação de frações proteicas que são encontradas no trigo, cevada, centeio, malte e aveia e derivados. Já a caseína é a proteína mais abundante encontrada no leite, sendo uma proteína de alto valor biológico que contém todos os aminoácidos essenciais (VAZ et al., 2015; DIAS, 2016).

Algumas proteínas, como o glúten e a caseína, possuem quantidades significativas de peptídeos ativos, denominados de peptídeos opióides. Sendo que esses peptídeos são provenientes do metabolismo "imperfeito" do glúten e da caseína. Parte desses compostos podem se direcionar ao cérebro, propiciando desta forma problemas nas atividades dos neurotransmissores, em decorrência da sua ação neuro-regulatória. Pesquisadores acreditam que as substâncias opióides encontradas nessas proteínas são capazes de conduzir um aumento da permeabilidade intestinal, e conseqüentemente, a uma inflamação intestinal e disfunção neural. Dessa forma, tornando os efeitos no sistema nervoso central mais amplos (MURCH et al., 1993; VAZ et al., 2015; WHITELEY, 2015).

Estudos indicam que os mecanismos de digestão alimentar não funcionam adequadamente em crianças com o transtorno do espectro autista, sendo que, esse mecanismo pode ser prejudicado devido à baixa sulfatação e transulfatação, pois, esses processos são essenciais tanto na digestão, quanto para manter a integridade da mucosa intestinal, além de atuar na destoxificação e manter o equilíbrio da microbiota intestinal (CAETANO, 2018).

A sulfatação e a transulfatação pertencem a um conjunto de atividades bioquímicas atuantes no organismo, sendo que esses processos, geralmente, não ocorrem de forma adequada em indivíduos portadores do TEA. A sulfatação está associada à eliminação de toxinas, portanto, quando a sulfatação não funciona adequadamente, as toxinas alimentares encontradas em ingredientes artificiais e produtos industrializados, não são eliminados corretamente, e são acumuladas no organismo. Esse processo inadequado enfraquece a barreira hematoencefálica, favorecendo a chegada dessas toxinas até o cérebro, ocasionando sintomas como hiperatividade e comportamento auto lesivo (CAETANO, 2018; MARCELINO, 2008).

Os processos de baixa sulfatação e transulfatação podem interferir diretamente na absorção de vitaminas e minerais, ocasionando em baixos estoques de micronutrientes no organismo de portadores do autismo (CAETANO, 2018).

**Quadro 1** - Relação da Microbiota Intestinal e TEA.

Autores e ano	Métodos	Amostra	Resultado
---------------	---------	---------	-----------

OLIVEIRA (2012).	Revisão bibliográfica sistemática.	60 artigos. Análise de estudos com indivíduos portadores do TEA.	Em indivíduos portadores do TEA a má digestão de nutrientes pode servir como substrato energético para bactérias patogênicas, acarretando sintomas gastrintestinais indesejáveis (OLIVEIRA, 2012).
MARQUES (2013).	Revisão bibliográfica sistemática.	44 artigos. Análise de estudos sobre alterações na microbiota intestinal de crianças autistas.	Maus hábitos alimentares no TEA podem favorecer a disbiose, prejudicando a nutrição das bactérias intestinais e favorecendo o aumento de bactérias patogênicas (MARQUES, 2013).
ALVES (2017)	Revisão bibliográfica sistemática.	25 artigos. Análise de estudos realizados em autistas.	Crianças com TEA apresentam uma redução de bactérias <i>Bifidobacterium</i> e o aumento de bactérias patogênicas que resultam na inflamação da mucosa (ALVES, 2017).
LACH (2017)	Revisão bibliográfica sistemática.	161 artigos utilizados. Análise de estudos com humanos e animais portadores do TEA.	Alterações da microbiota podem estar associadas com alterações do SNC, com o aumento da produção de neurotoxinas (LACH, 2017).

SANDLER et al., (2000)	Revisão bibliográfica estruturada e sistemática.	43 artigos. Estudo realizado com 11 crianças com TEA, avaliando a colonização de bactérias produtoras de toxina associadas a sintomatologia do autismo.	Aumento da Bactéria <i>Clostridium</i> e suas toxinas no TEA podem estar relacionados com o agravamento dos sintomas comportamentais (SANDLER et al., 2000).
CRITCHFIELD et al., 2011.	Revisão bibliográfica sistemática.	88 artigos. Modelo experimental com animais, e análise de estudos com humanos, portadores de TEA e com alterações na microbiota.	Pacientes com autismo apresentam disfunções dos mecanismos do sistema imune, como redução de linfócitos e desequilíbrio de imunoglobulinas na mucosa (CRITCHFIELD et al., 2011).
ANGELIS (2013)	Revisão bibliográfica sistemática.	77 artigos. Estudo experimental realizado com 30 crianças, sendo 10 crianças com transtorno do desenvolvimento, 10 crianças com autismo e 10 crianças saudáveis, comparando a microbiota intestinal, e as principais cepas de bactérias presentes no organismo.	Aumento de <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i> e <i>Alistipes</i> e diminuição de <i>Faecalibacterium</i> e <i>Bifidobacterium</i> demonstram a piora do comportamento no TEA (ANGELIS, 2013).

Fonte: Elaborado por autoras.

### 3.2 DESENCADEAMENTO DE ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS ASSOCIADAS AO TEA

Indivíduos portadores do TEA podem desenvolver alterações nutricionais associadas aos fatores de seletividade alimentar e disbiose intestinal, que geram maiores riscos de desenvolvimento de carências nutricionais. A seletividade alimentar de crianças autistas está relacionada principalmente a escolhas prioritárias por alimentos ricos em conservantes, fazendo com que a escassez de nutrientes possa afetar o trato gastrointestinal. Além disso, apresentam um padrão alimentar diferenciado, devido a uma má e restrita alimentação, portanto, seu estado nutricional pode ser

comprometido. A seletividade e a indisciplina no momento da refeição estão diretamente relacionadas com menor consumo energético, e conseqüentemente menor consumo de nutrientes, gerando dessa forma desequilíbrio energético e nutricional (CARVALHO et al., 2012; DIAS, 2016).

Devido à seletividade alimentar que os autistas possuem, é muito comum que eles apresentem diversas deficiências nutricionais, sendo um dos agravantes para o desenvolvimento da disbiose intestinal. As principais carências nutricionais encontradas e que são comumente associadas a esse quadro, destacam-se a carência de vitaminas do complexo B, principalmente, da vitamina B6 e B9, além da vitamina D. E também de alguns minerais, como o cálcio, zinco e o magnésio. Destaca-se ainda a deficiência de ácidos graxos essenciais, como o ômega 3. Esses nutrientes são essenciais na formação de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (CAETANO, 2018; LEAL, 2017; ALVES, 2017).

Alterações na microbiota intestinal desencadeada pelo desenvolvimento da disbiose intestinal acarretam ainda, o déficit de absorção de micronutrientes devido a uma permeabilidade intestinal comprometida, reduzindo a área de contato absorptiva, desta forma reduzindo a absorção dos mesmos. Além disso, esse processo de absorção intestinal pode ser influenciado por uma baixa ingestão do consumo alimentar como nos casos de autistas, que apresentam uma baixa ingestão de nutrientes, ocasionando o surgimento de carências nutricionais que podem ser ainda maiores e mais agravantes (KERCHER, 2016).

Ademais, estudos também mostram que essas crianças possuem maior risco de excesso de peso, devido à maior dificuldade na prática de atividade física de forma estruturada, além do isolamento social, o que permite o aumento do sedentarismo (CURTIN, 2014; LEAL, 2017).

A vitamina D em sua forma bioativa intervém em muitas funções fisiológicas, incluindo o desenvolvimento do cérebro, o reparo do DNA, na modulação da imunidade inata e autoimunidade, além de auxiliar na ativação de genes, incluindo alguns que são relacionados com o autismo (BAKARE, 2011; BECKER, 2011).

Baixos níveis de vitamina D podem aumentar a susceptibilidade a infecções e a doenças autoimunes. Muitas evidências indicam que a deficiência de vitamina D pré-natal e pós-natal precoce aumenta o risco de autismo, provavelmente através de múltiplos efeitos, incluindo o desenvolvimento cerebral comprometido e aumento de mutações. Desta maneira, é apontada como um fator de risco no desenvolvimento da doença. Entretanto, não se pode descartar que a existência de deficiência de vitamina D nas doenças inflamatórias do intestino se dê pelo fato de pacientes autistas apresentarem distúrbios a nível intestinal, podendo influenciar assim os níveis plasmáticos dessa vitamina (BAKARE, 2011; BECKER, 2011; BOURS, 2011).

Em um estudo realizado com autistas foi constatado uma redução nos níveis de 25(OH)D3 (calcifediol) e 1,25(OH)2D3 (calcitriol, forma ativa da vitamina D encontrada no corpo). Portanto, esse estudo surgiu com a hipótese de que baixos níveis de vitamina D podem estar relacionados com o surgimento do TEA. Indicando ainda que a suplementação de Vitamina D pode ser de eficaz. Foi constatado também que a administração de vitamina D, juntamente com outras vitaminas, em doses baixas, melhorou os sintomas GI e o sono em crianças autistas, sendo administrado em um período de três meses. Entretanto, esse estudo foi realizado com poucos indivíduos (ESERIAN, 2013; OLIVEIRA, 2012).

A vitamina D também pode ser destacada como um fator essencial e que merece maior atenção durante o período gestacional. Pois, existem níveis elevados de receptores de vitamina D no cérebro fetal, e que vão aumentando ao decorrer da gestação, sendo que essa vitamina apresenta uma importante função no desenvolvimento normal do cérebro, relacionado às funções imunitárias. Então, sugere-se que a deficiência materna, durante a gestação, dessa vitamina pode gerar alterações anormais durante o processo de desenvolvimento neural, além de causar maior susceptibilidade a outros fatores de risco, como aumento de infecções maternas, devido a um déficit na função imunitária, que poderá causar efeitos adversos no desenvolvimento cerebral fetal, como o desenvolvimento de autismo (OLIVEIRA, 2012).

Devido à deficiência de vitamina D, que geralmente pode haver, ocorre conseqüentemente, a deficiência do mineral cálcio, uma vez que a vitamina D auxilia no aumento da absorção desse mineral no intestino (BRINGEL, 2015). Além disso, em um estudo realizado com 26 crianças portadoras do TEA, foi constatada uma inadequação, de em média 50%, das quantidades de cálcio no organismo dessas crianças. O cálcio atua em diversas funções orgânicas, como, por exemplo, atua no metabolismo da produção de energia e na modulação de sinais de transdução no DNA. A sua deficiência pode acarretar em sintomas como ansiedade, hiperatividade, agressividade, irritabilidade, dificuldade de aprendizagem, perda de memória, e até mesmo alucinações, sendo que a maioria desses sintomas pode ser comumente percebido no autismo (CAETANO, 2018).

A vitamina B6 atua em diversas reações enzimáticas relacionadas ao metabolismo do glicogênio e de aminoácidos, além de participar da síntese e catabolismo de neurotransmissores. Alguns sintomas comumente associados à sua deficiência são depressão, confusão e convulsões (STELUTI, 2010). Essa vitamina apresenta extrema importância em relação aos processos de metilação, transulfatação e sulfatação, sendo que essas atividades bioquímicas não funcionam adequadamente em indivíduos com TEA. Portanto, devido a essa limitação nas transformações metabólicas, os neurotransmissores não são ativados de forma adequada, ocasionando, dessa forma, sintomas como ansiedade, déficit de atenção, depressão e distúrbios do sono (CAETANO, 2018).

A deficiência de vitamina B6 associada ao consumo excessivo de substâncias artificiais encontradas em produtos industrializados, como o glutamato e o alumínio, favorecem o desenvolvimento de alterações cerebrais, que acarretam em hiperatividade, irritabilidade e agressividade. Além disso, a limitação deste nutriente pode ainda acarretar na deficiência de diversos componentes essenciais para o organismo de indivíduos autistas, como o sulfato e a cisteína, ocasionando prejuízos em diversos processos metabólicos no organismo (CAETANO, 2018).

A vitamina B9, também conhecida como ácido fólico ou folato, desempenha papel importante em relação a evitar o desenvolvimento de possíveis defeitos na formação do feto, evitando, principalmente, defeitos no desenvolvimento neuronal. A suplementação dessa vitamina é bastante recomendada durante o período gestacional, uma vez que, essa auxilia no crescimento neuronal e no fortalecimento da estrutura embrionária do sistema nervoso central do feto. Além disso, o ácido fólico é essencial para a formação de células do sangue, mantendo a saúde dos vasos sanguíneos, e ainda gerando aumento da imunidade, atuando em várias funções no organismo (FORMIGA et al, 2018).

Em um estudo realizado na Universidade Johns Hopkins, nos Estados Unidos, entre os anos 1998 e 2013, os autores constataram que o consumo excessivo de ácido fólico durante a gestação pode estar relacionado com o maior risco de desenvolvimento do autismo em bebês. Neste estudo foram analisadas cerca de 1.391 mães, sendo estas avaliadas após o nascimento do bebê, sendo coletado os níveis de folato no sangue. Foi constatado que uma em cada dez mulheres apresentaram quantidades excessivas de folato no sangue. Portanto, os autores concluíram que níveis elevados de ácido fólico, em torno de quatro vezes a mais que o recomendado, nas mães durante o pós-parto, estão associados ao risco elevado do bebê desenvolver autismo, pois essa suplementação excessiva pode provocar alterações no DNA, e consequentemente desenvolver o TEA (FORMIGA et al., 2018; JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2016).

Entretanto, outros estudos apontam evidências de que a suplementação de ácido fólico durante a gestação está relacionada com a diminuição do risco de desenvolvimento do autismo. Essa redução pode ocorrer devido ao processo de metilação do DNA, sendo fundamental para o processo de divisão celular e desenvolvimento neuronal do feto, sendo que para que esse processo ocorra necessita-se da disponibilidade de ácido fólico no organismo. Além disso, constata-se também que o uso de ácido fólico, com dosagem de 400 mg/dia, desempenha melhora significativa dos sintomas do autismo, como melhora da linguagem cognitiva e sociabilidade (FORMIGA et al., 2018).

O Zinco é o elemento intracelular mais abundante, e que desempenha inúmeras funções regulatórias, estruturais e catalíticas. Estando envolvido em funções fundamentais que incluem o metabolismo de RNA e DNA, metabolismo de lipídeos, carboidratos, metabolismo energético, síntese proteica (MCCALL et al., 2000). No SNC o zinco pode atuar nos neurônios influenciando a plasticidade sináptica (XIE; SMART, 1994; LU et al., 2000), que se refere às respostas adaptativas do sistema nervoso (SN) frente aos estímulos percebidos (DONATO et al., 2009). Sendo também considerada a base de todas as funções-chave do cérebro, incluindo o processo de memória e aprendizagem. Além disso, esse mineral possui ação modulatória da resposta de alguns neurotransmissores (JAN et al., 2002; HAGMEYER; HADERSPECK, 2015; GRABRUCKER, 2014).

Estudos anteriores evidenciam a deficiência de  $Zn^{2+}$  em pacientes autistas em comparação ao grupo controle (WALSH et al., 2001, 2002; JEN, 2010). A deficiência desse nutriente pode ser considerada um biomarcador do autismo assim como um fator de risco do mesmo. Esses achados sugerem que a deficiência infantil de Zinco, pode contribuir para a patogênese do TEA (YASUDA et al., 2011). Devido a sua absorção ser no trato gastrointestinal, pode ocorrer uma má absorção desse nutriente, pela ocorrência da atrofia da mucosa intestinal, passando pela corrente sanguínea e consequentemente atravessando diretamente a barreira hematoencefálica. Desta forma, uma deficiência Transitória de Zn, em uma janela de tempo crítico de desenvolvimento pode ser capaz de modificar uma via sináptica associada ao autismo pela deficiência do Zinco (FABER et al., 2009).

Geralmente, os ácidos graxos essenciais, principalmente o ômega 3, encontram-se em baixas quantidades no organismo em transtornos neurológicos, inclusive no autismo. Em uma meta-análise realizada em 2017, os autores constataram que crianças autistas apresentaram valores de ômega 3 baixos. Uma hipótese se baseia no



aumento da metabolização dos ácidos graxos poli-insaturados no autismo, onde ocorre a conversão de ácido araquidônico (AA) e ácido docosaenoico (DHA), aumentando, conseqüentemente, a produção de produtos pró-inflamatórios e causando oxidação no DNA, afetando dessa forma o neurodesenvolvimento (ALVES, 2017; MARQUES, 2013).

### 3.3 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA MELHORA DAS ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS E SINTOMAS COMPORTAMENTAIS DO TEA

A intervenção nutricional, relacionada ao estado nutricional no Transtorno do Espectro Autista depende tanto da ingestão alimentar, quanto dos processos fisiológicos e metabólicos, como a digestão e a absorção. Por isso, devido às situações de seletividade e recusa alimentar e as complicações metabólicas existentes no indivíduo autista, podem ser necessárias à suplementação de vitaminas e minerais (OLIVEIRA, 2012).

A intervenção nutricional deve consistir, inicialmente, na melhora dos quadros de alterações gastrintestinais, e assim, conseqüentemente, gerar melhora nos sinais e sintomas comportamentais do TEA. Portanto, o tratamento a ser priorizado é o da disbiose intestinal, quadro este comumente descrito. O tratamento da disbiose pode ser feito através do uso de prebióticos e probióticos (SOUZA, 2015).

Os probióticos podem ser definidos como microrganismos vivos que contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal e quando administrados em quantidade adequada, exercem efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, devido seu papel sobre a fundação imunológica, digestiva e respiratória (WORLD GASTROENTEROLOGY, 2011). No tratamento do autismo o uso de probióticos está relacionado aos grupos bacterianos envolvidos nas disfunções gastrintestinais (CRITCHFIELD et al., 2011). Geralmente, utilizam-se cepas variadas de lactobacilos ou o Kefir que atuam na redução de toxinas, sendo estes exemplos de probióticos (MARQUES, 2013).

Uma microbiota disbiótica pode ser melhorada com a ação promotora dos probióticos podendo favorecer o crescimento e o metabolismo de comensais benéficos ao intestino com componentes ricos em fibras, visando na produção de butirato. O efeito protetor das bactérias comensais na função da barreira atua através da prevenção da colonização de patógenos, interagindo diretamente com os enterócitos do hospedeiro e metabolizando carboidratos não digeríveis, gerando produtos com propriedades bioativas, como por exemplo, peptídeos e ácidos graxos de cadeia curta (PANG, 2012). Desta forma, foram reconhecidos nesses metabólitos microbianos propriedades neuroativas, principalmente ao ácido butírico, propiônico e acético (CRYAN; DINAN, 2012).

Os prebióticos são componentes alimentares que possuem um papel importante para o hospedeiro, na medida em que, funcionam como substratos, nutrem um grupo seletivo de microrganismo que habita no intestino, estimulando o seu crescimento e a produção de ácidos gordos de cadeia curta que são utilizados pelo organismo como fonte de energia (NICHOLSON et al., 2012). Consistindo essencialmente de hidratos de carbono, sendo denominados oligossacarídeos e polissacarídeos, e que não são digeríveis pelas enzimas intestinais, desta forma, conferindo uma vantagem, principalmente no crescimento ou atividade as bactérias benéficas (WORLD GASTROENTEROLOGY, 2011).

A intervenção nutricional na disbiose pode ser feita através do Programa de Restauração Gastrointestinal 5R's (remover, recolocar, reinocular, reparar, reavaliar) (PASCHOAL; NAVES; FONSECA, 2014). Desta forma, o primeiro passo consiste na remoção dos patógenos e/ou xenobióticos (antibióticos, fármacos, moléculas bioativas e poluentes) e os possíveis alérgenos alimentares. Sendo assim, a microbiota intestinal humana possui um importante papel no metabolismo destas substâncias e afetam a estabilidade assim como a biodisponibilidade das mesmas (JOUROVA; ANZENBACHER; ANZENBACHEROVA, 2016; TAGUER; MAURICE, 2016). Esse processo consiste também na retirada de alguns grupos alimentares, como por exemplo, retirada total ou parcial de carboidratos refinados (SOUZA, 2015).

Após a remoção dos patógenos, o próximo passo é o de recolocar e/ou reequilibrar as enzimas digestivas ou estimular a síntese dessas enzimas essenciais para a digestão. Esse processo pode ser estimulado através da utilização do mineral zinco, por exemplo. O próximo passo é a de reinocular diversas cepas de bactérias probióticas em quantidades adequadas a fim de gerar benefícios para a saúde do hospedeiro, além da reintrodução de prebióticos. Em seguida, inicia-se o processo de reparação. Esse processo consiste no reparo da mucosa intestinal, através de uma dieta específica e não irritativa para o organismo, rica em nutrientes, vitaminas e minerais (SOUZA, 2015). E por fim, a reavaliação dos objetivos traçados e alcançados e das condutas nutricionais, auxiliando na manutenção da saúde (PASCHOAL; NAVES; FONSECA, 2014).

Destaca-se também a importância da ingestão das fibras dietéticas relacionadas à modulação da saúde intestinal. A ingestão adequada de fibras está diretamente relacionada ao bom funcionamento do intestino, melhorando e aliviando os sintomas GI comumente percebidos em indivíduos autistas, e auxiliando ainda no controle da permeabilidade intestinal. Pois, o consumo inadequado de fibras pode afetar algumas funções neurológicas associadas diretamente a alguns sintomas do TEA (CAETANO, 2018).

Além disso, o consumo adequado de fibras, principalmente as solúveis, associado a uma boa hidratação auxiliam no crescimento e reparo da microbiota intestinal (MARQUES, 2013).

Em estudo realizado com camundongos, pesquisadores descobriram que o tratamento com *B. fragilis* foi eficaz, aliviando os sintomas das desordens intestinais e redução de alguns sintomas comportamentais e fisiológicos associados com o autismo presente nesses roedores (LACH, 2017; DIAS, 2016).

Quando o indivíduo com TEA apresenta alguma sensibilidade ou alergia alimentar, como sensibilidade ao glúten e a caseína, recomenda-se nesse caso a dieta isenta de glúten e/ou caseína. Essa dieta consiste na retirada total ou parcial dessas proteínas da alimentação. Dietas com essa especificidade são utilizadas para a melhora do quadro do autismo. A utilização de dietas sem glúten e sem caseína (SGSC) faz parte da dietoterapia para melhorar os sintomas GI comuns no TEA, além de ocasionar efeitos positivos na melhora dos sintomas comportamentais e sociais característicos do autismo (VAZ et al, 2015; ALVES, 2017).

Um tipo de dieta abordada na Cartilha de Guia Prático sobre o autismo, da Associação Brasileira de Autismo (ABRA), é a dieta de Feingold. Essa dieta foi elaborada pelo Dr. Benjamin Feingold em 1974, pois, ele sugeria que a hiperatividade e alguns transtornos neurológicos podem ser causados pelo consumo excessivo de

corantes, aditivos artificiais e conservantes presentes em muitos alimentos. Feingold acreditava também que alimentos que contêm salicilatos naturais (ácido acetilsalicílico, que pode ser encontrado em uma parte natural da planta) poderiam causar efeitos negativos e indesejáveis em determinadas pessoas. Portanto, ele sugeriu que os alimentos fontes de salicilatos e os alimentos “sintéticos” ou industrializados fossem retirados da alimentação (MELLO, 2016).

Acredita-se também que a adesão à dieta ecológica, que se baseia no consumo de alimentos livres de agrotóxico, pesticidas e aditivos alimentares, pode melhorar a microbiota intestinal. Além de, consequentemente, eliminar os patógenos (MARQUES, 2013).

Ressalta-se também a retirada gradual do açúcar, durante um período de 3 semanas, pois, o consumo de açúcar favorece a disbiose, agravando ainda mais os sintomas em crianças autistas. Essa remoção é para diminuir os sintomas apresentados, e após esse período, indica-se a reintrodução do açúcar durante 5 dias, avaliando os sintomas apresentados, e se houver alguma reação adversa ou se os sintomas forem agravados, o açúcar deve ser restringido por um período de tempo prolongado, devendo-se fazer a substituição, se necessária (MARQUES, 2013).

Um estudo indica ainda que o tratamento com suplementação de minerais e vitaminas desempenha um papel vantajoso em relação às melhorias comportamentais e sintomatológicas do TEA. Esse estudo apontou que a suplementação é benéfica para melhorar o estado nutricional e metabólico do autista. Foram considerados os seguintes minerais e vitaminas: cálcio, ferro, zinco, potássio, vitamina B6 (piridoxina) e vitamina K, sendo estes quando em quantidades baixas podem estar associados a maior severidade do autismo, e que o aumento da ingestão de micronutrientes, com suporte nutricional adequado pode reduzir os sintomas e as comorbidades do TEA (OLIVEIRA, 2012).

Ademais estudos sugerem que a modulação nutricional deve ser feita baseada na suplementação de micronutrientes ou apenas aumentar o aporte nutricional através da alimentação. Indica-se ainda a suplementação, principalmente, de zinco, ácido fólico, cálcio, magnésio, e vitaminas do complexo B (MARQUES, 2013; CAETANO, 2018).

Nutrientes como o zinco, ácido fólico, vitamina B12 e C são essenciais para o reparo da mucosa intestinal, visto que esses são nutrientes antioxidantes e anti-inflamatórios. Além disso, o uso da glutamina também pode ser indicado, pois, a glutamina atua na otimização da integridade imunológica da mucosa gastrintestinal. Entretanto, maiores estudos relacionados ao uso da glutamina em indivíduos autistas devem ser realizados (MARQUES, 2013).

A vitamina B6 atua na síntese de alguns neurotransmissores, como a serotonina, dopamina e adrenalina, e quando associada ao magnésio, pode gerar benefícios neuronais no autismo. Entretanto, o excesso de vitamina B6 pode causar neuropatia em longo prazo (MARQUES, 2013; FERREIRA, 2016).

Em um estudo realizado em 2015 com 42 crianças autistas, durante 12 semanas, avaliando a suplementação de ômega 3, foi constatado que a suplementação foi bem tolerada pelas mesmas, sem efeitos colaterais. Além disso, também foi constatada a melhora significativa de alguns sintomas do autismo, como comunicação social e diminuição dos comportamentos repetitivos (ALVES, 2017). O ômega 3 apresenta

também potencial neuroprotetor e anti-inflamatório, portanto, indivíduos autistas podem se beneficiar com a suplementação de ômega 3 (MARQUES, 2013).

**Quadro 2** - Intervenções Nutricionais associadas à melhora das alterações gastrintestinais e sintomas comportamentais presentes no TEA.

<b>Autores e ano</b>	<b>Métodos</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultado</b>
CRITCHFIELD et al., (2011)	Revisão bibliográfica sistemática.	88 artigos. Modelo experimental com animais, e análise de estudos com humanos, portadores de TEA e com alterações na microbiota.	Os probióticos influenciam a composição da microbiota intestinal, além de melhorar a resposta imune da mucosa e os possíveis comportamentos associados ao TEA (CRITCHFIELD et al., 2011).
MARQUES (2013)	Revisão bibliográfica sistemática.	44 artigos. Análise de estudos com indivíduos com SGI em portadores de TEA.	Programa de Restauração Gastrintestinal (5Rs): eficaz na melhora do quadro nutricional de pacientes com TEA, através da melhoria dos hábitos alimentares e com o uso da suplementação nutricional (MARQUES, 2013).
LACH (2017)	Revisão bibliográfica sistemática.	161 artigos. Análise de estudos com humanos e animais portadores do TEA	Cepa de Bactéria <i>B. Fragilis</i> : eficaz na redução dos sintomas gastrintestinais e comportamentais em portadores do TEA (LACH, 2017).
CAETANO (2018)	Revisão bibliográfica sistemática. Estudo de natureza descritiva.	35 artigos. Estudo realizado com 26 crianças, de 3 a 10 anos de idade, com diagnóstico do TEA, avaliando o perfil nutricional e adequação alimentar de autistas.	A seletividade alimentar pode desencadear deficiências nutricionais, devido à inadequação do consumo de vitaminas e minerais, principalmente de vitamina B6 e cálcio. Carências de micronutrientes podem ser comumente percebidas no TEA

			(CAETANO, 2018).
ALVES (2017)	Revisão sistemática.	25 artigos. Análise de estudos realizados com crianças autistas.	Suplementação de ômega 3 em crianças com TEA: bem tolerada e sem efeitos colaterais. Além da melhora significativa de alguns sintomas, como comunicação social e diminuição dos comportamentos repetitivos (ALVES, 2017).
OLIVEIRA (2012)	Revisão bibliográfica sistemática.	60 artigos. Análise de estudos relacionados o papel da nutrição em indivíduos com SGI e suas possíveis carências nutricionais no TEA.	Suplementação vitamínica (Piridoxina, Vitamina K, Zinco) e mineral (cálcio, ferro, potássio) foi eficaz na melhora do quadro de TEA, além o estado metabólico e nutricional (OLIVEIRA, 2012).

Fonte: Elaborado por autoras.

#### 4 CONCLUSÃO

Alterações na microbiota intestinal provocam a hiperpermeabilidade intestinal, facilitando assim a entrada de patógenos pela barreira hematoencefálica, podendo acarretar agravos e disfunções neurológicas em indivíduos autistas. Portanto, conclui-se que a microbiota intestinal, quando está alterada, pode ser um fator desencadeante para a piora dos sintomas gastrintestinais e comportamentais do autista.

A intervenção nutricional por meio do uso de bactérias probióticas e fibras prebióticas, podem ser eficazes, principalmente, para o tratamento da disbiose intestinal, e para o ajuste da microbiota intestinal, revertendo o quadro de alteração na permeabilidade intestinal. Destaca-se ainda que, o consumo constante de fibras na alimentação por meio do consumo de frutas e hortaliças também se mostra eficaz.

Portanto, destaca-se que, a intervenção nutricional mais eficaz para o tratamento tanto das alterações GI, quanto das alterações comportamentais presentes no autismo, está relacionada com a suplementação de micronutrientes, devendo-se focar na suplementação de vitaminas como: vitamina D, B6 e ácido fólico. Além dos minerais, zinco, cálcio e magnésio, utiliza-se também a suplementação de ômega 3.

Destaca-se que é de extrema importância a retirada parcial ou total de alimentos industrializados, uma vez que estes apresentam grandes quantidades de xenobióticos, corantes artificiais e alérgenos alimentares, sendo estes responsáveis pela piora do quadro gastrintestinais e comportamentais. Além disso, quando necessário, deve ser

feita a retirada de alguns grupos alimentares, como os que contêm glúten e a caseína, uma vez que a sensibilidade alimentar a esses grupos pode ser presente e agravante. Para tanto, deve-se utilizar o Programa de Restauração Gastrintestinal (5R's).

Contudo, ressalta-se a importância de mais estudos, que possam comprovar melhor e de forma mais eficaz os meios de intervenção nutricional, a fim de comprovar que a nutrição funcional possa ser eficaz no tratamento do Transtorno do Espectro Autista.

## **HOW CAN INTESTINAL MICROBIOTA INFLUENCE IN AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS? - A REVIEW OF THE LITERATURE**

### **ABSTRACT**

This bibliographic review aimed to highlight the relationship of alterations in the intestinal microbiota that lead to a dysbiosis condition, with the worsening of the signs and symptoms commonly associated with autism spectrum disorder (ASD). Through adequate feeding it is possible to modulate the microbiota providing improvement in the quality of life of individuals with ASD. A review of scientific articles published between 1993 and 2018 was carried out. The following keywords or search terms were used: "Nutrition and Autism", "Intestinal Microbiota", "Gastrointestinal Alterations", "Autism Spectrum Disorder" and "Nutrition Intervention", and 57 articles were selected for the elaboration of this review. Patients with this disorder may present several gastrointestinal changes, mainly due to increased intestinal permeability, which may cause deleterious effects on the Central Nervous System (CNS), leading to neurological and behavioral changes. It is concluded that the imbalance of the intestinal microbiota associated with increased intestinal permeability due to dysbiosis are related to the worsening of the symptoms of ASD due to alterations that may occur in the cerebrum-intestine axis, with an increase in pathogens and neurotoxins.

**Key-words:** Nutrition. Autism. Intestinal microbiota. Gastrointestinal disorders. Intestinal dysbiosis. Nutrition Supplementation.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, Tânia Patricia Correia. **Dieta sem glúten e sem caseína e suplementação de ômega-3 como terapêutica nutricional no autismo**. Porto, 2017. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/106410/2/205241.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2018.
- ANGELIS, M. et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. 76-93, 2013.
- BAKARE, Muideen O.; MUNIR, Kerim M.; KINNEY, Dennis K. Association of hypomelanotic skin disorders with autism: links to possible etiologic role of vitamin-D levels in autism? Hypothesis. **University of Toronto. Dept. of Medical Biophysics**, v. 9, n. 1, 2011.
- BECKER, Kevin G. Autism, immune dysfunction and Vitamin D. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 124, n. 1, p. 74-74, 2011.
- BORRE, Yuliya E. et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in molecular medicine**, v. 20, n. 9, p. 509-518, 2014.
- BOURS, P. H. A. et al. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. **Osteoporosis international**, v. 22, n. 11, p. 2857-2867, 2011.
- BRINGEL, Allina Leal et al. Suplementação nutricional de cálcio e vitamina D para a saúde óssea e prevenção de fraturas osteoporóticas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 4, p. 353-358, 2015.
- BUIE, Timothy et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. **Pediatrics**, v. 125, n. Supplement 1, p. S1-S18, 2010.
- CAETANO, Maria Vanuza; GURGEL, Daniel Cordeiro. Perfil nutricional de crianças portadoras do transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 1, 2018.
- CARVALHO, Jair Antonio et al. **Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista**. 2012. Disponível em: <<https://assets.itpac.br/arquivos/revista/51/1.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2018.
- CRITCHFIELD, J. William et al. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. **Gastroenterology research and practice**, v. 2011, 2011. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/grp/2011/161358/abs/>>. Acesso em: 15 set. 2018.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature reviews neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701, 2012.

CURTIN, Carol; JOJIC, Mirjana; BANDINI, Linda G. Obesity in children with autism spectrum disorders. **Harvard review of psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 93, 2014.

DIAS, Bianca Pereira. **Relação entre a microbiota intestinal e o autismo**. Porto Velho, 2016. Disponível em: <<http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1734/Bianca%20Pereira%20Dias%20-%20Rela%C3%A7%C3%A3o%20entre%20a%20microbiota%20intestinal%20e%20o%20autismo.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 15 set. 2018.

DONATO, A., Dias, G. y Reis, R. Plasticidade sináptica: natureza e cultura moldando o Self. **Psicologia: Reflexão e Crítica**. Ano 1, n. 22, p.128-135. 2009.

ESERIAN, Jaqueline Kalleian. **Papel da vitamina D no estabelecimento e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, Salvador, v. 12, n. 2, p. 234-238, 2013.

FABER S, Zinn GM, Kern JC, Kingston HM. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. **Biomarkers**. Ano 3, n. 14, p.171–180, 2009.

FERREIRA, Natércia Vieira Ribeiro. **Estado nutricional em crianças com transtorno do espectro autista**. 2016 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2016.

FINEGOLD, S. M., State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism; **Anaerobe, Elsevier Ltd**, p. 367-368, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107599641100031X>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

FORMIGA, Arthur Anderson et al. Uso de ácido fólico em gestantes e sua associação com o autismo. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 3, n.1, p. 903-912, 2018.

GRABRUCKER, Andreas M. A role for synaptic zinc in ProSAP/Shank PSD scaffold malformation in autism spectrum disorders. **Developmental neurobiology**, v. 74, n. 2, p. 136-146, 2014.

GROPPER, Sareen; SMITH, Jack; GROFF, James. **Nutrição avançada e metabolismo humano**. São Paulo: Cengage, 2012.



HAGMEYER, Simone; HADERSPECK, Jasmin Carmen; GRABRUCKER, Andreas Martin. Behavioral impairments in animal models for zinc deficiency. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 8, p. 443, 2015.

HOVARTH, K; PERMAN, J. A. Autistic disorder and gastrointestinal disease. **Current Opinion in Pediatrics**, London, 2002.

JAN, Huei-Hsuan et al. Structural role of zinc ions bound to postsynaptic densities. **Journal of neurochemistry**, v. 83, n. 3, p. 525-534, 2002.

JEN M, Yan AC. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. **Clin Dermatol**, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X10000532>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Too much folate in pregnant women increases risk for autism, study suggests. **Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health**. 2016. Disponível em: <<https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2016/too-much-folate-in-pregnant-women-increases-risk-for-autism-study-suggests.html>>. Acesso em: 4 out. 2018.

JOUROVA, Lenka; ANZENBACHER, Pavel; ANZENBACHEROVA, Eva. Human gut microbiota plays a role in the metabolism of drugs. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc**, v. 160, n. 3, 2016.

KERCHER, Kelly Katheryne Osorio; GARCIA, Maria Cristina Roppa. Correlação da disbiose intestinal e obesidade: uma revisão bibliográfica. **Salão do Conhecimento, Ciência Alimentando o Brasil**. 2016. Disponível em: <[https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:gOP\\_XYH9izYJ:scholar.google.com/+Correla%C3%A7%C3%A3o+da+disbiose+intestinal+e+obesidade:+uma+revis%C3%A3o+bibliogr%C3%A1fica&hl=pt-BR&as\\_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:gOP_XYH9izYJ:scholar.google.com/+Correla%C3%A7%C3%A3o+da+disbiose+intestinal+e+obesidade:+uma+revis%C3%A3o+bibliogr%C3%A1fica&hl=pt-BR&as_sdt=0,5)>. Acesso em: 10 set. 2018.

LACH, Gilliard et al. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 64-82, 2017.

LEAL, Mariana et al. Terapia nutricional em crianças com transtorno do espectro autista. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 13, 2017.

LU, You Ming et al. O Zn<sup>2+</sup> + endógeno é necessário para a indução de potenciação de longo prazo nas sinapses de fibra musgo-CA3 de hipocampo de rato. **Synapse**, v. 38, n. 2, p. 187-197, 2000.

MARCELINO, Cláudia. **Autismo não está só na cabeça**. Guia Prático de Intervenção Nutricional no Autismo. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <[http://www.riosemgluten.com/autismo\\_pq\\_fazer\\_dieta\\_sgsc.pdf](http://www.riosemgluten.com/autismo_pq_fazer_dieta_sgsc.pdf)>. Acesso em: 10 set. 2018.

MARCELINO, Cláudia. **Autismo Esperança pela Nutrição**. História de Vida, Lutas, Conquistas e muitos Ensinaamentos. São Paulo: M. Books do Brasil Editora Ltda, 2010.

MARQUES, Hugo Braz. Proposição de Guia Alimentar Funcional para Crianças com Espectro Autista. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, ano 13, n. 56, 2013.

MCCALL, Keith A.; HUANG, Chih-chin; FIERKE, Carol A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. **The Journal of nutrition**, v. 130, n. 5, p. 1437S-1446S, 2000.

MELLO, Ana Maria S. Ros. Autismo: Guia prático. **Associação Brasileira de Autismo**, 8 ed. Brasília: Corde, 2016.

MEZZELANI, Alessandra et al. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: a translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. **Nutritional neuroscience**, v. 18, n. 4, p. 145-161, 2015.

MUNDY, Peter. **Autismo e seu impacto no desenvolvimento infantil**: Comentários sobre Charman, Stone e Turner e Sigman e Spence. Enciclopédia sobre o Desenvolvimento na Primeira Infância. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development, p. 1-6, 2011.

MURCH, Simon H. et al. Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation. **The Lancet**, v. 341, n. 8847, p. 711-714, 1993.

NICHOLSON, Jeremy K. et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. **Science**, p. 1223813, 2012.

OLIVEIRA, Ana Luísa Tavares Dias de. **Intervenção nutricional no Autismo**. 2012. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/68833/2/39701.pdf>>. Acesso em: 1 set. 2018.

PANG, Guangchang et al. How functional foods play critical roles in human health. **Food Science and Human Wellness**, v. 1, n. 1, p. 26-60, 2012.

PARRACHO, H. M. et al. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. **J Med Microbiol**, v. 54, n. Pt 10, p. 987-91, 2005.

PASCHOAL, V.; NAVES, A.; FONSECA, A. B. B. L. **Nutrição Clínica Funcional dos Princípios à Prática Clínica**. 2 ed. São Paulo, VP Editora, 2014.

ROLFE, Rial D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. **The Journal of nutrition**, v. 130, n. 2, p. 396S-402S, 2000.

SANDLER, R. H. et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. **J Child Neurol**, v. 15, n. 7, p. 429-35, 2000.

SOUZA, Marcia Valeria Ozorio; FERNANDES, Leticia Aparecida Barufi. Nutrição funcional aplicada na disbiose intestinal. IN: Congresso de Iniciação Científica, Congresso de Professores pesquisadores da Unifev e Congresso de pós-graduação. São Paulo. **Anais eletrônicos...** Votuporanga. 2015.

STELUTI, Josiane. **Folato, vitamina B6 e B12**: Ingestão dietética, níveis sanguíneos e relação com a concentração sérica de homocisteína em adolescentes de Indaiatuba, SP. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2010.

TAGUER, M.; MAURICE, C. F. The complex interplay of diet, xenobiotics, and microbial metabolism in the gut: Implications for clinical outcomes. **Clin Pharmacol Ther**, v. 99, n. 6, p. 588-599, 2016.

VAZ, Carolina Suemi Yabiku; AOKI, Kamila; FREITAS, Lylian; GOBATO, Amanda Oliva. Dieta sem glúten e sem caseína no Transtorno do Espectro autista. **Revista CuidArte Enfermagem**, v. 9, n. 1, p.92-98, 2015.

WALSH WJ, Usman A, Tarpey J. Disordered metal metabolism in a large autism population, **Proceedings of the Amer Psych Assn**; New Research: Abstract NR109, New Orleans, 2001.

WALSH WJ, Usman A, Tarpey J, Kelly T. **Metallothionein and Autism**. 2 ed. Naperville, IL: Pfeiffer Treatment Center, 2002.

WORLD GASTROENTEROLOGY. **Probióticos e prebióticos**: diretrizes mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologista, 2011. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2018.

WHITELEY, Paul. Nutritional management of (some) autism: a case for gluten-and casein-free diets? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 3, p. 202-207, 2015.

XIE, Xinmin; SMART, Trevor G. Modulation of long-term potentiation in rat hippocampal pyramidal neurons by zinc. **Pflügers Archiv**, v. 427, n. 5-6, p. 481-486, 1994.

YASUDA H, Yoshida K, Yasuda Y, Tsutsui T. **Infantile zinc deficiency**: Association with autism spectrum disorders. *Sci Rep*, 2011.