

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA

**Ludmylla Rolim de Albuquerque
Julianne Santos Ferreira
Andressa Maciel Ricarte Cruz**

**Eficácia do Transplante da Microbiota Intestinal para Redução
de Sintomas Gastrointestinais e Comportamentais em Autistas**

**CABEDELO- PB
2022**

**Ludmylla Rolim de Albuquerque
Julianne Santos Ferreira
Andressa Maciel Ricarte Cruz**

**Eficácia do Transplante da Microbiota Intestinal para Redução de
Sintomas Gastrointestinais e Comportamentais em Autistas**

Trabalho Científico do Curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina

**CABEDELO- PB
2022**

Eficácia do Transplante da Microbiota Intestinal para Redução de Sintomas Gastrointestinais e Comportamentais em Autistas

Efficacy of Gut Microbiota Transplantation for Reducing Gastrointestinal and Behavioral Symptoms in Autistic Individuals

Ludmylla Rolim de Albuquerque^{1*}, Julianne Santos Ferreira¹, Andressa Maciel Ricarte Cruz¹.

RESUMO

Objetivo: estudar a eficácia do TMF na redução de sintomas gastrointestinais e comportamentais que acometem crianças com TEA. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. A coleta de dados foi realizada no dia 12 de setembro de 2022 por meio das bases de dados do Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) entre os anos de 2017 e 2022. **Resultados:** foram analisados 12 artigos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, abrangendo cinco revisões de literatura, cinco pesquisas em animais, um estudo transversal e um ensaio clínico. Através da análise dos dados, identificou-se que o tratamento com transplante de microbiota fecal, bem como a terapia de transferência de microbiota, é benéfico para diminuição dos sintomas gastrointestinais e comportamentais em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA). **Conclusão:** foi visto neste trabalho que o transplante da microbiota intestinal pode atuar positivamente no tratamento do TEA, melhorando a sintomatologia do quadro, ao desviá-la para o mais parecido com a microbiota de uma criança com desenvolvimento típico, no entanto há uma necessidade de mais estudos.

Palavras-chave: Transtorno Autístico, Transplante de Microbiota Fecal, Terapia de Transferência de Microbiota.

ABSTRACT

Objective: to study the effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in reducing gastrointestinal and behavioral symptoms that affect children with ASD. **Methods:** This is an integrative literature review. Data collection was carried out on September 12, 2022 through the databases of the Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) and the National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) between the years 2017 and 2022. **Results:** 12 articles were analyzed after applying the inclusion and exclusion criteria, covering five from the literature, five from animal studies, one cross-sectional study and one clinical trial. Through data analysis, it was identified that treatment with FMT, as well as microbiota transfer therapy (MTT), is beneficial for reducing gastrointestinal and behavioral symptoms in children with Autism Spectrum Disorder (ASD). **Conclusion:** it was in this work that the transplantation of the intestinal microbiota can act positively in the treatment of ASD, improving the symptoms of the condition, diverting it to the most similar to the microbiota of a microbiota with typical development, however there is a need for more studies.

Keywords: Autistic Disorder, Fecal Microbiota Transplantation, Microbiota Transfer Therapy.

¹, Faculdade Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa - PB. *E-mail: ludmyllar@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), popularmente chamado de autismo, é uma condição de saúde relacionada ao comprometimento do desenvolvimento neurológico, gerando consequências às funções cognitivas. Este transtorno impacta na interação social recíproca, na comunicação e comportamento do paciente acometido por essa condição, tendo também como característica a existência de comportamentos estereotipados e repetitivos. O nível de gravidade do TEA é variável, podendo ser leve, moderado ou severo e os sintomas se iniciam durante a infância (até os 3 anos de idade) e se mantém no início da juventude e da vida adulta. Sendo assim, muitos pacientes diagnosticados com o TEA vivem de forma “normal”, na realidade que uma outra parte destes possui uma sintomatologia tão severa que acabam por necessitar de cuidados durante a sua vida (CUPERTINO et al, 2018).

Nesse sentido, por volta de 1960, começaram a ser realizados os primeiros estudos que buscavam entender a epidemiologia do TEA na Inglaterra e foi-se obtido o dado de que o TEA acometia o número de 4,5 a cada 10.000 crianças entre a faixa etária de 8 a 10 anos. Ao longo do tempo diversas pesquisas continuaram a serem feitas e em 2014, nos Estados Unidos, observou-se uma prevalência de 1 criança afetada para cada 59 nascidas. Já em 2018 essa taxa mudou para 1 a cada 44 crianças nascidas (RIBEIRO, 2022). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o TEA atinge cerca de uma a cada 160 crianças no mundo, havendo a existência de aproximadamente dois milhões de pessoas diagnosticadas no Brasil em 2019. Vale ressaltar que a maior incidência do TEA ocorre no sexo masculino, acometendo uma menina para cada 3,3 meninos (BARRETO et al, 2022).

Sendo assim, os critérios para o diagnóstico do TEA passaram por muitas mudanças durante os anos. Os manuais de categorização nosológica mais conhecidos e usados no diagnóstico do Espectro Autista são o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID). Os manuais diagnósticos que predominam no século XXI são os: DSM-IV-TR e o DSM-5, da APA, e os CID-10 e CID-11, conduzidos pela OMS (Organização Mundial de Saúde). Tanto o DSM-5 e a CID-11 classificam o TEA em uma única categoria, mas mudando os níveis de gravidade, os quais são baseados na funcionalidade (DSM-5) ou nos níveis de deficiência intelectual e linguagem funcional (CID-11). O DSM-5 possui vários níveis de classificação relacionados à gravidade do paciente, variando do Nível I ao Nível III, levando em consideração os graus de: prejuízo social, dificuldade de interação, inflexibilidade de comportamentos, dificuldade para lidar com mudanças. Dessa forma, quanto menor o nível (I a III), melhor é o quadro e o prognóstico do paciente. Já o CID avalia a deficiência intelectual e a linguagem funcional (FERNANDES, 2020).

À vista disso, a relação do eixo intestino cérebro pode ser definida como um conjunto de vias neurais e gânglios e que envolve os sistemas nervosos autônomo, central e entérico, assim como as vias neurais aferentes e eferentes, sistema imune e o sistema endócrino. Essa comunicação entre os sistemas liga centros cerebrais que possuem controle da área cognitiva e emocional ao sistema entérico e regula muitos mecanismos corporais. Dessa forma, a microbiota intestinal e o Sistema Nervoso Entérico trabalham com influência recíproca. Com base nessas informações, realizou-se um estudo com mais de 100.000 crianças, o qual revelou que as crianças que possuíam o diagnóstico do TEA possuíam mais prevalência nos transtornos intestinais, quando comparado com crianças não portadoras do TEA, como: alergias e intolerâncias alimentares, constipação intestinal e diarreia. Dessa forma, mesmo que a etiologia dessas interações não seja totalmente conhecida, cria-se o questionamento sobre como os problemas intestinais relatados podem influenciar no neurodesenvolvimento (ZORZO, 2020).

Além das já citadas características típicas e generalizadas dos pacientes com o Espectro Autista, existem alterações gastrointestinais que podem ou não afetar e agravar o quadro do portador do TEA, como a alteração da permeabilidade intestinal, a inflamação da parede intestinal e desordens na produção das enzimas digestivas. Dessa forma, o paciente autista geralmente possui a característica de ter uma importante seletividade alimentar, fazendo com que a sua alimentação restritiva não consiga disponibilizar todos os nutrientes importantes para o seu desenvolvimento. É importante lembrar que os portadores do TEA apresentam deficiência de aminoácidos necessários para a manutenção da sua saúde, como o triptofano e a tirosina, que estão ligados a algumas patologias intestinais e neurológicas, mostrando a relação da nutrição, microbiota intestinal e o Espectro Autista. Além do mais, observa-se que a desarmonia da microbiota intestinal também se correlaciona com patologias neuropsiquiátricas como o autismo (BARRETO et al, 2022).

Dessa forma, a manipulação da microbiota intestinal através do transplante da microbiota fecal tem demonstrado ser uma promessa na terapia de vários transtornos. O transplante pode melhorar os sintomas gastrointestinais e os sintomas do TEA sem gerar nenhuma complicação grave, além de mudar significativamente os níveis séricos dos neurotransmissores e promover a colonização dos microrganismos doadores e mudar a microbiota de crianças portadoras do TEA para mais próxima da microbiota das crianças não portadoras do TEA (LI et al, 2021).

Assim, o objetivo desse trabalho é estudar a eficácia do TMF na redução de sintomas gastrointestinais e comportamentais que acometem crianças com TEA.

MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, partindo da seguinte pergunta norteadora elaborada pela estratégia PICO (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007): “O transplante da microbiota intestinal é eficaz na redução de sintomas intestinais e comportamentais em autistas?”, com o objetivo de organizar e apresentar os conhecimentos científicos obtidos até o seguinte momento sobre esse assunto.

Desse modo, a coleta de dados foi realizada no dia 12 de setembro de 2022 por meio das bases de dados do Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed). Previamente, foram analisados Descritores em Ciências da Saúde e Medical Subjects Headings (DeCS/MeSH) para verificar a existência dos termos: Transplante de Microbiota Fecal e Transtorno Autístico. Tendo sido encontrados, foi dado o seguimento da busca avançada.

Os descritores controlados identificados foram postos na busca avançada associados ao operador booleano AND da seguinte forma: Transplante de Microbiota Fecal AND Transtorno Autístico na BVS, obtendo 12 artigos, e Fecal Disorder Transplantation AND Autistic Disorder no PubMed, obtendo 22 artigos. Assim, foram utilizados os filtros: texto completo, idioma (inglês) e ano de publicação (últimos 5 anos) em ambas bases de dados, obtendo 8 artigos na BVS e 11 no PubMed.

Após análise, foi observado que quatro artigos estavam presentes nas duas bases, um artigo não estava disponível e dois apresentaram fuga ao tema, excluindo sete artigos, tendo como escopo 12 documentos para o estudo.

RESULTADOS

No presente estudo foram analisados 12 artigos previamente selecionados pelos critérios das pesquisas realizadas. Foi elaborado um quadro (Quadro 1) expositivo para facilitar o acesso de pesquisas recentes sobre a eficácia dessas terapêuticas para pessoas com TEA, contendo o título dos artigos, revistas, objetivos, autores, ano de publicação e conclusões.

Quadro 1 – Esquematização dos estudos analisados.

Título	Ano de Publicação	Periódico	Objetivo	Conclusão
1. Different Alterations in Gut Microbiota between Bifidobacterium longum and Fecal Microbiota Transplantation Treatments in Propionic Acid Rat	2022	Nutrients	Avaliar o efeito do tratamento com Bifidobacterium e transplante de microbiota fecal na microbiota intestinal em um modelo de rato de autismo com ácido propiônico (PPA) usando sequenciamento de rRNA 16S.	Os tratamentos com e Bifidobacterium e transplante de microbiota fecal causaram um enriquecimento de alguns táxons bacterianos com atividade metabólica específica, o que pode ter impacto na saúde mental.

Model of Autism				
2. The Efficacy of Fecal Transplantation and Bifidobacterium Supplementation in Ameliorating Propionic Acid-Induced Behavioral and Biochemical Autistic Features in Juvenile Male Rats	2022	Journal of Molecular Neuroscience	Testar as abordagens com Bifidobacteria e transplante de microbiota fecal em um modelo de autismo de roedor com ácido propiônico (PPA) como estratégias de tratamento.	Ambos os tratamentos aumentaram os níveis de Glutathione S-transferase, que foram diminuídos pelo tratamento com PPA. Esses achados indicam o potencial de terapias direcionadas à microbiota intestinal para melhorar o déficit comportamental e a bioquímica neural subjacente.
3. Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study	2021	Frontiers in cellular and infection microbiology	Investigar a segurança e eficácia do TMF para sintomas gastrointestinais e comportamentais em crianças com TEA e explorar o mecanismo subjacente da melhora do TEA induzida por TMF através do eixo microbioma-intestino-cérebro.	O TMF teve mínimos efeitos adversos e se mostrou eficaz na redução dos sintomas gastrointestinais e comportamentais em crianças com TEA, produzindo uma microbiota diferente de antes do transplante, semelhante à do doador saudável e de crianças com desenvolvimento típico.
4. The effect of fecal microbiota transplantation on autistic-like behaviors in Fmr1 KO mice	2020	Life Sciences	Empregar testes comportamentais e medir o efeito do TMF de camundongos normais para camundongos Fmr1 KO com comportamento semelhante ao autista	O TMF em camundongos Fmr1 KO atenuou comportamentos semelhantes aos autistas, como retardo mental ou sociabilidade anormal, efeitos associados à normalização da disbiose da microbiota intestinal no cólon e à queda da citocina neuroinflamatória TNF α no cérebro.
5. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota	2019	Scientific reports	Demonstrar a segurança e eficácia a longo prazo da Terapia de Transferência de Microbiota como uma terapia potencial para tratar crianças com TEA que têm problemas gastrointestinais	Após 2 anos do tratamento com Terapia de Transferência de Microbiota, houve diminuição dos sintomas gastrointestinais, aumentou a diversidade bacteriana fecal e melhorou a gravidade comportamental em crianças com TEA, o que demonstra ser uma terapia promissora.
6. Gut-Brain Axis and Behavior	2017	Intestinal microbiome: functional aspects in health and disease	Revisar a literatura pré-clínica atual sobre o papel da microbiota intestinal no comportamento, explorar as evidências atuais em humanos consistentes com os achados pré-clínicos e identificar áreas de pesquisa translacionais necessárias	A transferência de uma microbiota intestinal humana padronizada levou a reduções nos sintomas GI e comportamentais com uma manutenção concordante da eubiose intestinal, que permaneceu 8 semanas após

			para identificar um papel da microbiota intestinal na modulação do cérebro e do eixo intestino-cérebro.	a intervenção.
7. The gut microbiota regulates autism-like behavior by mediating vitamin B6 homeostasis in EphB6-deficient mice	2020	Microbiome	Descobrir o papel da microbiota intestinal na regulação do comportamento social "autism-like" pela vitamina B6, dopamina e o equilíbrio E/I em camundongos deficientes de EphB6.	A terapia de transferência de microbiota pode melhorar os sintomas gastrointestinais em crianças e, provavelmente, adultos com TEA. O nível de dopamina no córtex pré-frontal de camundongos deficientes de EphB6 foi regulado pela vitamina B6 mediada pela microbiota intestinal.
8. Future Directions in Reducing Gastrointestinal Disorders in Children With ASD Using Fecal Microbiota Transplantation	2021	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Discutir o uso potencial de transplante de microbiota fecal e protocolos modificados (MTT, terapia de transferência de microbiota) no tratamento de distúrbios gastrointestinais em crianças com TEA.	A bacterioterapia por transplante de microbiota fecal parece ser uma ferramenta promissora para o tratamento tanto dos distúrbios gastrointestinais quanto das características comportamentais associadas ao TEA, no entanto os dados são limitados, e seus resultados devem ser interpretados com cautela.
9. The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder	2022	International Journal of Molecular Sciences	Destacar o papel do eixo microbiota-intestino-cérebro no autismo, focado em como a disbiose da microbiota intestinal pode afetar a permeabilidade intestinal, a função imunológica e os metabólitos microbianos em pessoas autistas.	Verificou-se que a terapia de transferência de microbiota reduz os sintomas intestinais e do autismo e regula a microbiota intestinal de indivíduos autistas. Já o transplante da microbiota fecal pode restaurar metabólitos e função imune, mas é necessária uma triagem mais rigorosa dos doadores para minimizar o risco de TMF.
10.The Role of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder	2019	Türk Psikiyatri Dergisi	Revisar os resultados dos estudos sobre microbiota em modelos animais e crianças e discutir as relação clínica de TEA e microbiota intestinal.	A Terapia de Transferência de Microbiota em crianças com TEA aumentam Bifidobacterium, Desulfovibrio e Prevotella no intestino, os sintomas gastrointestinais e a gravidade dos sintomas de TEA diminuem, mas é muito cedo para julgar a eficácia deste tratamento.
11. Fecal Transplant and Bifidobacterium Treatments Modulate	2021	Brain sciences	Explorar a implementação de duas intervenções diferentes que visam a microbiota em	As terapias com transplante fecal e tratamento probiótico com Bifidobacterium, foram

Gut Clostridium Bacteria and Rescue Social Impairment and Hippocampal BDNF Expression in a Rodent Model of Autism			um modelo de roedor de autismo e seus efeitos no comportamento social: os níveis de diferentes fecais de Clostridium spp. e os níveis de transcrição do hipocampo.	bem sucedidas na redução do aumento anormal dos níveis de Bdnf no hipocampo. Esses achados sugerem direcionar a microbiota como uma potencial intervenção no autismo e fornecer possíveis mecanismos subjacentes de ação em um modelo pré-clínico de autismo.
12. Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut-Brain Link in Autism? A Systematic Review	2022	Nutrients	Oferecer uma visão geral das possíveis opções terapêuticas para modificar a disbiose, os sintomas gastrointestinais e a gravidade do TEA, modulando o eixo microbiota-intestino-cérebro no TEA, levando em consideração os limites e os benefícios das descobertas atuais.	Terapias que atuam no eixo microbiota-intestino-cérebro como prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal mostraram melhorias em alguns sintomas gastrointestinais e alguns sintomas psiquiátricos em indivíduos com TEA, e são tratamentos de fácil administração, com poucos efeitos colaterais e baixo custo.

Fonte: Acervo dos autores, 2022.

A respeito do ano de publicação, um foi publicado em 2017, dois em 2019, dois em 2020, três em 2021 e quatro em 2022. Desses, quatro foram árabes, dois chineses, dois norte-americanos, um coreano, um polandês, um turco e um italiano, sendo 11 publicados em inglês e um em turco. Quanto ao tipo de estudo, foram cinco revisões de literatura, cinco pesquisas em animais, um estudo transversal e um ensaio clínico.

Das cinco pesquisas feitas em animais, três utilizaram o ácido propiônico, além de comparar a eficácia do transplante da microbiota intestinal ou fecal ao tratamento com Bifidobacterium. (ABUJAMEL et al., 2022; ABUAISH et al., 2022; ABUAISH et al., 2021), um utilizou o Fmr1 KO - fragile X mental retardation 1 knock out (GOO et al., 2020) e um utilizou a deleção do EphB6 (LI et al., 2020), todas abordagens para induzir o comportamento autista em roedores.

Todas as pesquisas feitas em animais obtiveram resultados satisfatórios após o transplante da microbiota fecal, como o enriquecimento de alguns táxons bacterianos (ABUJAMEL et al., 2022), aumento da Glutathione S-transferase (ABUAISH et al., 2022), atenuação de comportamentos autísticos, normalização da disbiose da microbiota intestinal no cólon e queda da TNF α no cérebro (GOO et al., 2020), melhora dos sintomas gastrointestinais não somente em crianças, mas provavelmente em pacientes adultos com TEA, regulação da dopamina (LI et al., 2020) e diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (ABUAISH et al., 2021).

As revisões de literatura destacaram que o transplante da microbiota intestinal pode agir na regulação da microbiota intestinal em crianças com TEA, reduções nos sintomas gastrointestinais e comportamentais, restauração de metabólitos, função imune (ALHARTHI et al., 2022), resultados que podem permanecer oito semanas após o tratamento (MARTIN; MAYER, 2017). Além disso é um tratamento de fácil administração, com poucos efeitos colaterais e baixo custo (PROSPERI et al., 2022). No entanto, por ser uma terapia recente, esses resultados devem ser interpretados com cautela, sendo necessária cuidados na triagem dos doadores para diminuir os riscos do transplante da microbiota fecal (ŻEBROWSKA; ŁACZMAŃSKA; ŁACZMAŃSKI, 2021; ALHARTHI et al., 2022; ERSOZ ALAN; GULERMANO, 2019).

O ensaio clínico realizado por Li et al. (2021) envolveu 40 crianças com TEA entre três e 17 anos submetidas ao transplante da microbiota intestinal e teve ótimos desfechos. Este estudo evidenciou a eficácia na redução de alguns sintomas como dor abdominal, constipação ou diarreia, refluxo. Além disso, o humor, comportamento, emoção e linguagem foram significativamente aliviados pelo tratamento, sem reversão clara durante 8 semanas após o TMF.

O transplante produziu uma microbiota semelhante à do doador saudável e de crianças com desenvolvimento típico, além de ter poucos efeitos adversos, dentre eles hiperatividade, agressão, náuseas e vômitos, alterações na bioquímica sanguínea. Porém as melhorias obtidas nos escores do SRS, que avalia déficits de habilidades sociais, ao final do tratamento, foram revertidas após 8 a 12 semanas sem tratamento adicional (LI et al., 2021).

O estudo transversal de Kang et al. (2019) avaliou 18 crianças com TEA que foram tratadas com a terapia de transferência da microbiota após dois anos, que foi um dos primeiros trabalhos a avaliar o impacto da MTT na composição da microbiota intestinal e nos sintomas gastrointestinais e de TEA, que trouxe resultados promissores (KANG et al., 2017). Nesse sentido, o estudo transversal mostrou que os benefícios gastrointestinais foram mantidos principalmente a partir do final do tratamento, bem como os sintomas do autismo, o que sugere eficácia a longo prazo.

DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa de literatura foi possível visualizar que o TEA, por ser um transtorno neurológico, pode acompanhar a disbiose da microbiota intestinal. Crianças com sintomas gastrointestinais que sofrem de disbiose intestinal podem ter associação de outras doenças crônicas, como por exemplo a doença inflamatória intestinal, doenças renais, doenças hepáticas e doenças neurocomportamentais (ABUJAMEL et al., 2022).

Embora a fisiopatologia do TEA não esteja bem elucidada, estudos recentes demonstram uma relação íntima entre a microbiota intestinal e o cérebro, de modo que os sintomas gastrointestinais

presentes em autistas acompanham suas alterações neurológicas (LORDELLO, 2021). Como o eixo cérebro-intestino está sujeito à influência de bactérias presentes no TGI, há possibilidade de agir nos sintomas cognitivos e comportamentais através da modulação da microbiota intestinal de maneiras diversas, como o transplante da microbiota fecal (CUPERTINO et al., 2019).

O transplante de microbiota fecal é um tratamento que começou a ser utilizado no tratamento da infecção por *C. difficile* de repetição, e na doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável, com base na teoria de que poderia ajudar nos sintomas de constipação (ALHARTHI et al., 2022; ERSOZ ALAN; GULERMANO, 2019). O procedimento FMT envolve a coleta de fezes de um doador saudável selecionado e o transplante para o trato GI do receptor preparado para restaurar a microbiota intestinal disbiótica e, assim, promover a saúde (ŻEBROWSKA; ŁACZMAŃSKA; ŁACZMAŃSKI, 2021).

A preparação do receptor pode envolver a administração de um antibiótico para facilitar a colonização com a bactéria doadora, ou interrupção do uso do antibiótico antes do procedimento, lavagem do cólon e antiácidos duas semanas antes do tratamento, sendo esta a terapia de transferência de microbiota (TTM), que é mais segura, tendo em vista que muitos microrganismos intestinais ainda não foram determinados, havendo risco de introduzir bactérias patogênicas no hospedeiro (ALHARTHI et al., 2022; ŻEBROWSKA; ŁACZMAŃSKA; ŁACZMAŃSKI, 2021).

O transplante da microbiota fecal é feito com dose inicial alta por 7 a 8 semanas, e pode ser administrada pelo trato digestivo superior por sonda nasogástrica ou nasoentérica, endoscopia digestiva alta, infusão pelo sistema digestivo baixo, enema, colonoscopia ou sigmoidoscopia (ALHARTHI et al., 2022; ŻEBROWSKA; ŁACZMAŃSKA; ŁACZMAŃSKI, 2021). Esse tratamento está associado a uma melhora terapêutica nos sintomas TEA, no humor e no comportamento das crianças (LI et al., 2021).

Nesse sentido, alguns estudos foram feitos em camundongos, no qual, estes foram induzidos com microbiotas de doadores humanos com autismo ou de seus irmãos com desenvolvimento típico como controle. Notou-se que esses camundongos com a microbiota de TEA apresentaram comportamentos mais autistas em relação aos que receberam a microbiota do desenvolvimento típico. Contudo, foi realizada a terapia de transferência de microbiota que amenizou os sintomas intestinais de TEA e regula a microbiota de indivíduos autistas. Todavia, alguns camundongos apresentaram efeitos adversos, dentre eles inchaço, diarreia, dor abdominal e febre baixa transitória. (SHARON et al., 2019 apud ALHARTHI et al., 2022).

Os dois ensaios clínicos mais marcantes demonstram que tanto o TMF como o TTM foram bem tolerados e eficazes na melhora dos sintomas gastrointestinais e comportamentos autísticos em crianças com TEA. A longo prazo houve redução de 58% na Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS) e redução de 26% em % dias de fezes anormais (Registro Diário de

Fezes ou DSR). Na Escala de Avaliação do Autismo Infantil (CARS) a gravidade do TEA nos dois anos de acompanhamento foi 47% menor do que a linha de base (KANG et al., 2019; LI et al., 2021).

Desse modo, os impactos do TMF levam à maior diversidade da microbiota intestinal, sobretudo o aumento de *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio* e *Prevotella* no intestino, associado com a diminuição da dor, indigestão, diarreia/constipação e a gravidade dos sintomas de TEA. (KANG et al., 2017). Em experimentos com ratos tratados com PPA para induzir o comportamento autista, houve depleção de *Bacteroidia* (*Bacteroides* e família *Bacteroides* S24-7), no qual na literatura sugere que sua associação negativa com TEA (ABUJAMEL et al., 2022).

Com isso, entende-se que o TMF pode atuar parcialmente no tratamento do TEA, reduzindo a abundância de *Eubacterium coprostanoligenes*, um potencial regulador da resposta ao tratamento da TMF em crianças com TEA. A redução na abundância de *Eubacterium coprostanoligenes* foi o correlacionado com uma redução nos sintomas gastrointestinais. Além disso, observa-se que após o transplante da microbiota intestinal houve um efeito importante na recuperação dos níveis séricos de 5-HT e GABA, ou seja, é uma sugestão de dinamismo na modulação de neurotransmissores através do eixo microbioma-intestino-cérebro (LI et al., 2021).

CONCLUSÃO

Em conclusão, este artigo corrobora a importância de chamar mais atenção para o conhecimento e aprofundamento do ainda muito desconhecido mundo do TEA, notando-se a influência do correto funcionamento dos sistemas gastrointestinal, imune e endócrino, pois todos eles se correlacionam.

Dessa forma, devido às suas características absortivas, mudanças e desvios do padrão no sistema digestório podem levar a prejuízos em qualquer órgão, e o cérebro, em particular, demonstra muita sensibilidade a essas alterações. Contudo, foi visto neste trabalho que o transplante da microbiota intestinal pode atuar positivamente no tratamento do TEA, melhorando a sintomatologia do quadro, ao desviá-la para o mais parecido com a microbiota de uma criança não portadora desse transtorno.

Além do mais, vale ressaltar o desfalque de estudos em cima da exploração da importância da flora intestinal como um dos fatores etiológicos do TEA, com ênfase no Brasil, pois o mesmo possui uma população de características e cultura muito heterogêneas.

Portanto, é de suma importância uma maior atenção para o conhecimento dos aspectos da flora intestinal nas crianças, da influência do aparecimento do TEA e do uso positivo do

transplante da microbiota intestinal para que se consiga uma boa resposta terapêutica e melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABUAISH, Sameera et al. Fecal transplant and Bifidobacterium treatments modulate gut Clostridium bacteria and rescue social impairment and hippocampal BDNF expression in a rodent model of autism. **Brain Sciences**, v. 11, n. 8, p. 1038, 2021.

ABUAISH, Sameera et al. The efficacy of fecal transplantation and bifidobacterium supplementation in ameliorating propionic acid-induced behavioral and biochemical autistic features in juvenile male rats. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 72, n. 2, p. 372-381, 2022.

ABUJAMEL, Turki S. et al. Different Alterations in Gut Microbiota between Bifidobacterium longum and Fecal Microbiota Transplantation Treatments in Propionic Acid Rat Model of Autism. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 608, 2022.

ALHARTHI, Amani et al. The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1363, 2022.

BARRETO, Bianca et al. **A influência da microbiota intestinal no transtorno do espectro autista (TEA): Um estudo de revisão**. Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Nutrição, Universidade Salvador. 2021

CUPERTINO, MC et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **ABCS Health Sciences**, v. 44, n. 2, 2019.

ERSOZ ALAN, Burcu; GULERMAN, Fulya. The role of gut microbiota in autism spectrum disorder. **Türk Psikiyatri Dergisi**, 2019.

FERNANDES, Conceição Santos; TOMAZELLI, Jeane; GIRIANELLI, Vania Reis. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. **Psicologia USP**, v. 31, 2020.

GOO, Nayeon et al. The effect of fecal microbiota transplantation on autistic-like behaviors in Fmr1 KO mice. **Life Sciences**, v. 262, p. 118497, 2020.

KANG, Dae-Wook et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

KANG, Dae-Wook et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 1-16, 2017.

LI, Ning et al. Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, p. 948, 2021.

LI, Ying et al. The gut microbiota regulates autism-like behavior by mediating vitamin B6 homeostasis in EphB6-deficient mice. **Microbiome**, v. 8, n. 1, p. 1-23, 2020.

LORDELLO, MC. **Identificação da relação entre o transtorno de espectro de autismo(TEA) e a microbiota intestinal alterada e como o transplante fecal pode ser utilizado como forma de tratamento da doença**. 2021. no. 1173-21. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

MARTIN, Clair R.; MAYER, Emeran A. Gut-brain axis and behavior. **Intestinal microbiome: functional aspects in health and disease**, v. 88, p. 45-54, 2017.

PROSPERI, Margherita et al. Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut-Brain Link in Autism? A Systematic Review. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 462, 2022.

RIBEIRO, Tatiane Cristina. **Epidemiologia do transtorno do espectro do autismo: rastreamento e prevalência na população**. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.

SHARON, Gil et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. **Cell**, v. 177, n. 6, p. 1600-1618. e17, 2019.

ŻEBROWSKA, Paulina; ŁACZMAŃSKA, Izabela; ŁACZMAŃSKI, Łukasz. Future directions in reducing gastrointestinal disorders in children with ASD using fecal microbiota transplantation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 630052, 2021.

ZORZO, Renato Augusto. Impacto do microbioma intestinal no eixo cérebro-intestino. **International Journal of Nutrology**, v. 10, n. S 01, p. S298-S305, 2017.