

USO DE NUTRACÊUTICOS NA MELHORA DA DISBIOSE EM PACIENTES AUTISTAS

Use of nutraceuticals in improving dysbiosis in autistic patients

Ellen Monteiro Ferro¹, Nicolle Gomes Belém¹, Milena Figueiredo de Souza^{2*}

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) trata-se de um transtorno multifatorial com influência alimentar, medicamentosa, ambiental e genética. O TEA é um transtorno com maior envolvimento genético e multifatorial que é, principalmente, a consequência da alteração de um conjunto de genes interdependentes, distribuídos em diferentes pontos do genoma. A disbiose é a descompensação do equilíbrio microbiano na microbiota, ou seja, quando os microorganismos que compõem a microbiota não estão balanceados ou se distribuem de forma diferente do normal. Um composto nutracêutico pode ser definido como um suplemento alimentar, de uma substância natural bioativa geralmente presente em alimentos e que, ingerida em dose superior à existente nesses alimentos, têm um efeito favorável à saúde, mais do que o alimento tradicional poderia ter. O objetivo do estudo é compreender a importância da microbiota intestinal e o uso dos nutracêuticos na melhora da disbiose no autismo. Nos últimos anos, foram publicados artigos que revolucionaram a abordagem de muitas doenças, envolvendo a disbiose intestinal com a gravidade dos sintomas presentes nos pacientes com TEA. Foi encontrado um campo de pesquisa relacionado à identificação dos microorganismos envolvidos, definindo, dessa forma, seu papel na evolução desses distúrbios, levando a estudar as possibilidades terapêuticas para aliviar seus sintomas, o que pode trazer benefícios nesse campo para pacientes autistas. Estudos demonstram a importância dos prebióticos, probióticos, ácidos graxos essenciais e compostos fenólicos para a melhora da microbiota intestinal em todos os pacientes. Conforme pesquisas, pacientes autistas geralmente se beneficiam de intervenções dietéticas. Assim, a adição de nutracêuticos à dieta pode resultar em alguma redução nos sintomas. Entretanto, as intervenções só devem ser realizadas sob orientação médica, pois somente esse pode aconselhar sobre os suplementos mais seguros e detalhar os prós e contras de administrar nutracêuticos ao paciente autista.

Palavras-chave: Autismo; Disbiose; Nutracêuticos.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a multifactorial disorder with food, drug, environmental and genetic influences. ASD is a disorder with greater genetic and multifactorial involvement, which is mainly the consequence of the alteration of a set of interdependent genes, distributed at different points in the genome. Dysbiosis is the decompensation of the microbial balance in the microbiota, that is, when the microorganisms that make up the microbiota are not balanced or are distributed differently from normal. A nutraceutical compound can be defined as a food supplement, of a natural bioactive substance usually present in foods and which, ingested in a higher dose than that existing in these foods, have a favorable effect on health, more than traditional food could have. The aim of the study is to understand the importance of the gut microbiota and the use of nutraceuticals in improving dysbiosis in autism. In recent years, articles have been published that have revolutionized the approach to many diseases, involving intestinal dysbiosis with the severity of symptoms present in patients with ASD. A field of research related to the identification of the microorganisms involved was found, thus defining their role in the evolution of these disorders, leading to the study of therapeutic possibilities to alleviate their symptoms, which can bring benefits in this field to autistic patients. Studies demonstrate the importance of prebiotics, probiotics, essential fatty acids and phenolic compounds for the improvement of the intestinal microbiota in all patients. According to research, autistic patients generally benefit from dietary interventions. Thus, the addition of nutraceuticals to the diet may result in some reduction in symptoms. However, interventions should only be carried out under medical supervision, as only the doctor can advise on the safest supplements and detail the pros and cons of administering nutraceuticals to the autistic patient.

Keywords: Autism; Dysbiosis; Nutraceuticals.

1. Acadêmicas do curso de Medicina, Centro de Ensino Superior Morgana Potrich Eireli – Mineiros – GO.

2. Nutricionista. Docente do curso de nutrição da Faculdade Morgana Potrich (FAMP). Mestre em Tecnologia de Alimentos pelo Instituto Federal Goiano – Campus Rio Verde – Goiás.

*Autor para Correspondência. E-mail: milenafigueiredo@fampfaculdade.com.br



INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por alterações na interação social, desenvolvimento da linguagem e um padrão restrito ou estereotipado de interesses e atividades, relacionado ao desenvolvimento anormal do cérebro antes do nascimento e durante a infância.¹⁻²

A incidência de TEA aumentou rapidamente na última década. Apesar de vários estudos extensos, os mecanismos e a etiologia do TEA não foram claramente explicados, mas alguns dos fatores ambientais, como infecção viral, disparidades metabólicas e a exposição a toxinas, dieta, fatores genéticos e pós-natais e microbioma foram associados à etiologia do TEA. Não há terapias eficazes e aceitas disponíveis para TEA.³

Na década de 1960, surgiram possíveis causas microbiológicas, como bactérias, vírus, fungos e patógenos intracelulares, especialmente ao nível do Trato Gastrointestinal (TGI), que poderiam induzir uma resposta imune, resultando em inflamação neurológica, reações autoimunes e possível dano cerebral.⁴

Tais estudos sobre a inflamação do TGI confirmam que esses sintomas são mais graves no paciente com TEA. O equilíbrio da parede intestinal desempenha um papel importante na absorção adequada de nutrientes, o que permite o bloqueio de certas toxinas de bactérias, alérgenos e peptídeos dos alimentos, que podem ser ofensivas, pois passam para a circulação sistêmica por meio de uma alteração na Permeabilidade Intestinal (PI), causando uma variedade de alterações do neurodesenvolvimento, descritas no autismo.⁵

Essa alteração na PI ocorre devido à inflamação das paredes do TGI, em que o uso prolongado de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, ausência ou insuficiência de enzimas, toxinas microbianas, alimentos, má absorção de proteínas, entre outros, pode estar envolvida.⁴⁻⁵

Quando há inflamação na membrana intestinal, sua função imune fica alterada, de modo que a capacidade de absorção dos nutrientes da dieta é deficiente, apresentando um déficit na produção de enzimas, levando a uma alteração do microambiente onde os microrganismos que compõem o epitélio intestinal se desenvolvem.⁵

Esses microrganismos constituem a chamada flora intestinal ou microbiota, que são entidades microbianas que coexistem nas superfícies mucosas, mantendo um equilíbrio simbiótico e benéfico com o hospedeiro em que habitam.⁵⁻⁶

Os nutracêuticos são alimentos, nutrientes isolados ou farmaconutrientes que apresentam em sua composição substâncias que potencializam, combatem ou melhoram funções fisiológicas e metabólicas. Com isso, podem avançar significativamente no manejo do autismo em uma situação

em que a complexidade etiológica e as limitações nas intervenções anteriores dificultam os regimes terapêuticos.⁷

Dessa forma, o objetivo desse é trabalho identificar e compreender o uso dos nutracêuticos na melhora da disbiose no autismo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura de abordagem qualitativa. A literatura foi reunida nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, *PubMed*, Medline, usando palavras-chave de pesquisa com restrição a artigos publicados durante os últimos 11 anos. As palavras-chave foram relacionadas ao TEA (transtorno do espectro autista), nutracêuticos e disbiose, nos idiomas em português, inglês e espanhol.

A revisão considerou artigos de periódicos, monografias, dissertações e teses. Os critérios de pesquisa foram artigos de revisão para o embasamento teórico, ensaios clínicos randomizados e ensaio controlado com placebo realizado e publicado em relevância com nutracêuticos para autismo nos últimos 11 anos, quando foram encontrados 98 artigos, sendo excluídos 51 publicações que tratavam somente do TEA, excluindo a sua relação com uso de nutracêuticos na melhora da disbiose dos pacientes. 5 estudos pertenciam a outro idioma e também foram excluídos e 8 não possuíam consistência nas investigações. Assim, foram selecionadas 34 publicações cujas pesquisas preencheram os critérios deste estudo.

DESENVOLVIMENTO

Transtorno do Espectro do Autismo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um dos graves transtornos do neurodesenvolvimento, caracterizado pelo comprometimento da capacidade de comunicação interativa e social de uma criança e os padrões específicos repetitivos de atividades, comportamentos (atividades autolesivas), sensibilidade anormal e dificuldades gastrointestinais.⁸⁻⁹

Com a publicação do DSM5 (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição), em 2013, a classificação e os critérios no campo do autismo foram marcadamente modificados em comparação com as classificações anteriores (DSM-IV-TR). E no DSM5, os diferentes transtornos do espectro do autismo incluídos no DSM IV-TR (Transtorno Autista, Síndrome de Asperger e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento não Especificado, entre outros) desapareceram para permanecer todos incluídos

em uma única nomenclatura de Transtornos do Espectro do Autismo.⁹⁻¹⁰

Com a nova classificação de DSM5, deu-se uma nova abordagem categórica ao autismo dentro de uma conceituação a partir de uma perspectiva dimensional. Dessa forma, conceituou-se o autismo como um espectro de transtornos de diferentes gravidades. Estudos recentes de TEA descobriram que há uma tendência a melhoramento dos sintomas com a idade por haver melhora da adaptação e aprendizado funcional, mesmo em casos de paciente diagnosticados com transtorno crônico.¹¹

Vários estudos recentes revelaram que a microbiota intestinal tem um papel crítico na função e regulação do sistema nervoso central, sistema neuroimune e sistema neuroendócrino. Quaisquer alterações adversas no eixo intestino-cérebro podem causar doenças graves, como distúrbios autoimunes.¹²

Os sintomas gastrointestinais estão associados a várias doenças e distúrbios e cerca de 12% dos pacientes com TEA sofrem de sintomas gastrointestinais, que estão intimamente relacionados com a composição microbiana única dos pacientes com TEA em comparação com indivíduos saudáveis.¹³

As preferências alimentares e os padrões dietéticos também são considerados um dos principais fatores que influenciam o desenvolvimento do TEA. Várias revisões recentes narraram a importância da composição da dieta no controle ou redução dos sintomas de TEA¹²⁻¹³. A qualidade em termos de valor nutricional e quantidade do alimento altera significativamente a composição microbiana do sistema GI do hospedeiro. O consumo de alimentos específicos, que é frequentemente observado entre os pacientes com TEA, afeta a microbiota (apoia a nutrição de um determinado grupo de microorganismos).¹⁴

A influência da intervenção nutracêutica em pacientes com TEA também foi relatada e considerada como um complemento terapêutico alternativo e complementar para TEA.¹⁵

Ultimamente, comorbidades, especialmente distúrbios gastrointestinais (GI), têm sido reconhecidas como fatores de risco potenciais no desenvolvimento de autismo e outros transtornos do desenvolvimento neurológico, do inglês Neurodevelopmental Disorders (NDDs). Foi observado que indivíduos com autismo e outros atrasos no desenvolvimento são frequentemente afetados por distúrbios gastrointestinais, como diarreia, constipação, edema e refluxo gastroesofágico,¹⁶ e que a prevalência destes distúrbios gastrointestinais é maior em crianças com algumas deficiências de desenvolvimento do que em crianças com desenvolvimento típico.¹⁷

Embora tenha sido notado que as complicações gastrointestinais se correlacionam com a gravidade das anormalidades comportamentais, foi sugerido que essas comorbidades poderiam contribuir para a manifestação de comportamentos relacionados ao autismo.¹⁸

Fatores não predispostos, como exposição a fatores ambientais e drogas farmacêuticas, distúrbio autoimune, infecção microbiana e dieta durante os períodos pré e pós-natal, causam disbiose intestinal e desregulação imunológica, contribuindo para o TEA. Pesquisas recentes revelaram que a gravidade do TEA depende da complexa interação de suscetibilidade genética e fatores ambientais. Então, desvendar essa relação ajudará na identificação de uma estratégia de tratamento para TEA.¹⁹

Usos terapêuticos dos nutracêuticos

O uso de nutracêuticos no manejo do autismo pode criar um modelo integrativo de sucesso com o tratamento atual para atingir os resultados desejados em pacientes diagnosticados com TEA. Os nutracêuticos são caracterizados como substâncias isoladas usadas como suplemento alimentar oferecendo vários benefícios, incluindo intestinos saudáveis e reduzindo a carga de toxinas do corpo bem como a redução da excitotoxicidade, aumentando a capacidade antioxidante, fortalecendo os sistemas imunomoduladores e minimizando os estressores, reduzindo a contaminação e os riscos ambientais.²⁰

Por causa de deficiências potenciais de nutrientes (muitas vezes relacionadas a problemas de alimentação) e anormalidades bioquímicas (por exemplo, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, problemas de metilação, entre outros) relatados em indivíduos com TEA, uma série de estudos investigou o uso de vitaminas, minerais e outros suplementos nutricionais (doravante denominados “Nutracêuticos”). O uso de nutracêuticos é normalmente considerado uma forma de medicina complementar e alternativa (CAM), embora muitos nutracêuticos sejam baseados na ciência da bioquímica nutricional e visem às deficiências e aos problemas bioquímicos.¹⁷

Os nutracêuticos podem avançar significativamente no manejo do autismo em uma situação em que a complexidade etiológica e as limitações nas intervenções anteriores dificultam os regimes terapêuticos. Por causa de seus benefícios potenciais, várias empresas produziram várias composições de nutracêuticos disponíveis no mercado, e há evidências de sua eficácia em autistas, bem como em pacientes com complicações neurológicas semelhantes.¹⁸ A literatura relata como os nutracêuticos mais utilizados no tratamento de disbiose: prebióticos, probióticos, ácidos graxos essenciais e compostos fenólicos, ômega 3 e 6.

Burton *et al.* realizaram um ensaio clínico Randomizado Controlado Duplo cego em que foi investigado o efeito do consumo de iogurte e leite acidificado em marcadores inflamatórios e em bactérias do intestino grosso dividido em dois grupos sendo o grupo com adultos saudáveis (n=13) quando foram utilizados 800 g de leite acidificado por 2 semanas. Foi feito um *washout* durante 1 semana sem leite, sucedido de mais 2 semanas de iogurte (800g). O grupo utilizou o iogurte (800g) por 2 semanas, foi feito um *washout* de 1 semana com leite e 2 semanas de leite acidificado (800g). Após o ensaio, constatou que houve melhorias significativas nos marcadores inflamatórios como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) e Interleucina 6 (IL-6) com (p < 0,001) nos dois grupos, em que os níveis de bactérias anti-inflamatórias nas fezes aumentaram significativamente comparados com o início do estudo. O consumo agudo de 2 semanas de leite acidificado e iogurte foi capaz de modular beneficemente a microbiota dos participantes associado com a redução de marcadores inflamatórios.²¹

Lam *et al.* realizaram uma revisão sistemática em que examinaram os pontos fortes e as limitações dos dados existentes para fornecer orientação para o uso de suplementos de folato como tratamento, com ou sem outros medicamentos psicotrópicos, em vários transtornos psiquiátricos, inclusive no autismo. Dos 23 artigos estudados, 6 identificaram que os suplementos de folato melhoram consideravelmente os resultados clínicos em pessoas com transtorno do espectro autista.²²

O papel bioquímico da glutatona (GSH) no autismo sugere que intervenções nutracêuticas podem ser usadas para melhorar as consequências neurotóxicas de estresses nos sistemas GSH. A este respeito, um estudo de Adams, *et al.* (2011) identificou que o tratamento com um suplemento multivitamínico/ mineral durante três meses normalizou os níveis de Fosfato de nicotinamida dinucleotídeo (NADPH) e aumentou a relação oxidação-redução (GSH-GSSG) em crianças com TEA²³

O uso de prebióticos e probióticos

O uso de probióticos e prebióticos vem sendo analisado para melhora de sintomas gastrointestinais e comportamentais no autismo, visto que os probióticos têm a capacidade de modular a microbiota intestinal, e os prebióticos são substratos utilizados pelos microrganismos intestinais para o aumento de bactérias benéficas, podendo trazer respostas positivas para os infantis que possuem tal condição.²⁴ Foi notória a melhora da gravidade do autismo e da relação do comportamento antissocial do paciente diagnosticado com TEA. Os autores constataram que em

outros pacientes o uso de prebióticos e probióticos proporcionou o aumento das bactérias benéficas diminuindo consequentemente os patógenos no trato intestinal, levando o paciente à obtenção de melhorias nos sintomas gastrointestinais recorrentes.

Um estudo revisional de Brandão *et al.*²² avaliou o uso da suplementação de probióticos e prebióticos em crianças autistas. Poucos estudos foram identificados, 6 ensaios foram analisados e, desses, apenas 1 fez uso somente de prebióticos. Em todos os ensaios analisados, tanto o uso de probióticos quanto o de prebióticos foram benéficos no trato gastrointestinal levando à melhora dos sintomas gastrointestinais recorrentes.

Poucos estudos foram encontrados com o uso de prebióticos no TEA. Especificamente, existem quatro estudos, que utilizam diferentes tipos de compostos prebióticos. Desde pó de cenoura, goma guar parcialmente hidrolisada ou vitamina A, até galeto-oligossacarídeos. Com relação aos sintomas emocionais e sintomas do TEA, enquanto alguns estudos encontraram melhora estatisticamente significativa na sintomatologia do TEA após a aplicação de prebióticos, outros estudos não encontraram tal efeito. Os resultados encontrados são díspares, pois as variáveis estudadas para testar o efeito dos prebióticos são diferentes entre si.²³

Assim, o estudo de Inove *et al.* encontrou uma diminuição significativa na diversidade microbiana, e algumas ocitocinas e quimiocinas (IL-1, IL-6 e TNF-) após aplicação de dieta prebiótica à base de goma guar e endoglucanase produzida por uma cepa de *Aspergillus niger*. Por outro lado, Grimaldi *et al.*²² encontraram alterações significativas nos metabólitos fecais e urinários e no comportamento antissocial de crianças com TEA após intervenção prebiótica baseada em BGOS® (Bimuno®; 1,8 g: 80% de teor de GOS). Outro estudo também encontrou um aumento significativo na relação Bacteroidetes/ Firmicutes após um suplemento de vitamina A.²⁴

Além dos probióticos, o papel dos prebióticos na microbiota intestinal não pode ser negligenciado. Prebióticos como galacto-oligossacarídeos, amido resistente, xilooligossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos não amiláceos são materiais alimentares não digeríveis que potencializam o crescimento de cepas bacterianas do hospedeiro, alterando seu funcionamento e composição, beneficiando, assim, a saúde e o bem-estar do hospedeiro. Embora os efeitos dos prebióticos em pacientes com TEA ainda estejam sob investigação, recentemente alguns estudos foram realizados para compreender o impacto dos prebióticos em pacientes com TEA. Em um estudo de intervenção prebiótica, as consequências da dieta de exclusão e nos

estudos de 6 semanas de Bimuno® galactoligossacarídeo (B-GOS®) foram incluídas pesquisas com 30 crianças autistas. Em tais estudos, inferiu-se que a terapia combinada mostrou efeitos sinérgicos e afetou significativamente a composição da microbiota intestinal e os traços psicológicos em pacientes autistas. Os resultados mostraram que a suplementação de prebióticos reduziu o trato GI desconforto do trato intestinal ao diminuir os escores em relação à dor abdominal.²⁶

Pacientes com TEA têm uma microbiota intestinal alterada, o que causa problemas gastrointestinais e os probióticos podem ser favoráveis ao tratamento. Probióticos são microorganismos vivos cujo objetivo é trazer benefícios à saúde quando consumidos ou aplicados ao corpo. Eles podem ser encontrados no iogurte e outros alimentos fermentados, suplementos dietéticos e produtos de beleza. Embora as pessoas muitas vezes pensem nas bactérias e outros microorganismos como “germes” prejudiciais, muitos são realmente úteis. Algumas bactérias ajudam a digerir os alimentos, destruir células causadoras de doenças ou produzir vitaminas. Muitos dos microorganismos nos produtos probióticos são iguais ou semelhantes aos microorganismos que vivem naturalmente em nossos corpos. Um estudo relatou uma redução nas espécies de *Clostridium*, um enteropatógeno bacteriano que provoca distúrbios intestinais, em amostras de fezes de crianças que receberam probióticos.²⁷

Alguns estudos indicaram que a eficácia dos probióticos na promoção da saúde permanece controversa, e os resultados diferem dependendo do resultado de interesse, escolha da cepa probiótica, formulação do probiótico e duração da intervenção.²⁵

Os probióticos oferecidos na alimentação como suplementação oferecem benefícios por meio de mecanismos, envolvendo a estimulação do sistema imunológico por meio da ativação dos macrófagos locais e a modulação da produção de Imunoglobulina. A suplementação de probióticos se mostra positiva na melhora do quadro de disbiose por meio da estimulação do sistema imunológico e proliferação no intestino.²⁸

Além dos probióticos, o impacto das fibras alimentares na microbiota intestinal não deve ser esquecido. Os prebióticos são substratos usados seletivamente pelos microorganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde. Um exemplo dos prebióticos são carboidratos indigeríveis. Por tudo isso, a suplementação de prebióticos e probióticos demonstrou melhorar o comportamento e os sintomas de pessoas com TEA.²⁹ Os sintomas e sinais gastrointestinais diagnosticados em pacientes autistas são definidos por Freitas, Paiva, Fernandes (2020), dentre eles, estão o vômito, flatulências, diarreia, cólicas intestinais,

distensão abdominal e seletividade alimentar, o que acabam por piorar os sintomas gastrointestinais além de reduzir a variedade nutricional. Dessa forma, pacientes com TEA possuem deficiências em aminoácidos, como a tirosina e triptofano. Assim, pode haver relação tanto com os sintomas gastrointestinais, como também com os neurológicos e psiquiátricos. Os autores evocam que os pacientes com TEA sofrem alterações metabólicas com o uso do glúten e da caseína que podem interferir no bom funcionamento de neurotransmissores³⁵

Ácidos Graxos Essenciais (Ômega 3, Ômega 6 e Ômega 9)

É bem sabido que o autismo possui um importante componente genético e ambiental no qual existem marcadores inflamatórios alterados e fatores envolvidos na formação das sinapses, entre os quais estão os ácidos graxos poliinsaturados, que são nutrientes essenciais para o desenvolvimento neurológico e atuam como antioxidantes, protegendo as membranas das células neuronais do dano oxidativo, exercendo também função de mediador antiinflamatório no cérebro. Estudos avaliaram o uso de ácidos graxos ômega-3, obtendo resultados favoráveis na hiperatividade e comportamentos estereotipados sem produzir efeitos adversos clinicamente relevantes.³⁰

Um estudo de Holscher et al.³¹ analisou o impacto do consumo de amêndoas na microbiota intestinal. Os sujeitos foram divididos em dois grupos: adultos saudáveis (n=18). Grupo de intervenção: consumo de 4 tipos de amêndoas (42g) (*in natura*, tostadas, picadas e na manteiga) por 3 semanas cada com um *washout* de uma semana. Em comparação com o placebo, o consumo de amêndoas em suas diferentes formas beneficiou diferentemente cepas específicas. Ao final, os autores concluíram que o consumo de 42g de amêndoas é capaz de alterar a microbiota intestinal.

Os ácidos graxos ômega são nutrientes essenciais para o neurodesenvolvimento e atuam como antioxidantes, protegendo membranas celulares de neurônios contra danos oxidativos, desempenhando também um papel como mediador anti-inflamatório no cérebro. No entanto, não foi determinado se os níveis desses ácidos graxos estão alterados ou não em pacientes com autismo. Alguns estudos mostram alteração no perfil de ácidos graxos poliinsaturados e aumento na produção de metabólitos derivados em pacientes autistas, ou que apoiariam a hipótese de comprometimento anormal do metabolismo lipídico nos pacientes.³²

Polifenóis

Os polifenóis são um amplo grupo de metabólitos secundários de plantas, que contribuem para a pigmentação

da planta, crescimento, polinização e resistência contra estresse ambiental, patógenos e predadores.³²

Evidências crescentes sugerem que os polifenóis ingeridos por alimentos podem ter efeitos benéficos na proteção neuronal, atuando contra o estresse oxidativo e lesão inflamatória. Além disso, os polifenóis foram relatados para promover funções cognitivas. A biotransformação de polifenóis é necessária para a obtenção de metabólitos ativos no cérebro e ocorre através de seu processamento pela microbiota intestinal.³³

Estudos realizados na primeira infância mostraram que no autismo existem perturbações na microbiota intestinal. Em particular, proteobactéria e bacteroidetes estão fortemente aumentados, enquanto firmicutes e bifidobactéria são menos abundantes em relação a controles saudáveis. Considerando o papel protetor dos neurotransmissores produzidos pelo metabolismo da microbiota intestinal na neuroplasticidade e nos distúrbios neurológicos, será fundamental examinar em profundidade as associações e as condições pelas quais os níveis desses fatores são influenciados ou regulados pela microbiota.³⁴

Os polifenóis dietéticos são cada vez mais vistos como uma nova e relevante estratégia na prevenção e no tratamento de distúrbios neurológicos. Isso é explicado não apenas por sua capacidade de reduzir a neuroinflamação e melhorar a memória e a função cognitiva, mas também por sua capacidade de modular a microbiota, o que os torna nutracêuticos promissores para combater distúrbios cerebrais.³¹

DISCUSSÃO

Estudos sobre inflamação do trato gastrointestinal afirmam que no autismo esses sintomas ocorrem com maior gravidade. O equilíbrio da parede intestinal desempenha um papel importante na absorção adequada de nutrientes, o que permite o bloqueio de certas toxinas de bactérias, alérgenos e peptídeos de alimentos, que podem ser ofensivos, por entrar na circulação sistêmica devido a uma alteração na permeabilidade intestinal (π), causando uma variedade de alterações no neurodesenvolvimento, descritas no autismo.⁴

Toda essa alteração gastrointestinal é chamada de disbiose intestinal e, para fazer referência a ele, é necessária a avaliação microbiológica da microbiota intestinal presente em crianças com TEA, para que se possa classificar a disbiose em benéfica, transitória e enteropatogênica, em crianças com TEA.²⁰

Estudos mostraram que crianças com autismo estão frequentemente em alto risco de deficiências nutricionais, desequilíbrios metabólicos e problemas intestinais devido a

seus padrões alimentares incomuns. Isso é ainda mais exacerbado em crianças com distúrbios de processamento sensorial, que podem ter uma dieta limitada como resultado de reações adversas a certos cheiros, sabores e texturas.²⁰

O TEA está relacionado a um desequilíbrio na microbiota intestinal (disbiose) e que embora a relação causa-efeito entre TEA e a microbiota intestinal ainda não esteja totalmente estabelecida, o consumo de probióticos específicos constituiria uma ferramenta gratuita na redução dos efeitos colaterais, úteis no restabelecimento da homeostase intestinal, contribuindo assim para melhorar os problemas gastrointestinais comórbidos no TEA. Por outro lado, verifica-se seu papel em estimular a produção de ocitocina²², influenciando positivamente o comportamento social de crianças acometidas pelo TEA.²⁸

Esses ácidos graxos ômega são nutrientes essenciais para o neurodesenvolvimento e atuam como antioxidantes, protegendo membranas de células neuronais de danos oxidativos, desempenhando também um papel como mediador anti-inflamatório no cérebro. No entanto, não foi determinado se os níveis desses ácidos graxos são alterados ou não em pacientes com autismo. Alguns estudos mostraram alteração no perfil de ácidos graxos poliinsaturados e aumento da produção de metabólitos derivados em pacientes autistas, o que apoiaria a hipótese do envolvimento de metabolismo lipídico anormal nesses pacientes.³⁰

Polifenóis dietéticos, que são abundantes em frutas, vegetais e vinho tinto, mostram-se verdadeiramente vantajosas na prevenção e no tratamento de doenças intestinais e extra-intestinais. Sua atividade benéfica pode resultar de uma variedade de efeitos. A visão de como os polifenóis exercem seus efeitos benéficos em distúrbios intestinais e cerebrais continua sendo crucial para o progresso desse campo.³²

Pacientes com TEA, quer sejam adultos, quer sejam crianças, precisarão de serviços pediátricos e/ou especializados adicionais, tanto para o tratamento de seus déficits funcionais intrínsecos quanto para condições médicas concomitantes. Muitas pesquisas atuais ressaltam o risco aumentado a que indivíduos diagnosticados com TEA estão expostos para a desregulação imunológica, alergias, sensibilidades alimentares, uma série de distúrbios gastrointestinais, estresse oxidativo excessivo, disfunção metabólica. A pesquisa mostrou ainda que a intensidade de muitas dessas condições coincide com a intensidade dos sintomas do TEA.

Em síntese, dada a crescente evolução neurológica, imunológica, metabólica e endócrina a que os pacientes com TEA estão expostos, é necessário que as intervenções

dietéticas sejam realizadas e que os nutracêuticos possam ajudar a reduzir os sintomas ligados à disbiose intestinal. Entretanto, outras investigações poderão trazer melhores resultados sobre a administração de nutracêuticos a pacientes com autismo.

CONCLUSÃO

Os estudos apresentados no trabalho demonstraram os benefícios do uso dos nutracêuticos no tratamento da disbiose em pacientes autistas. A priori, é importante ressaltar que o uso desses suplementos deve estar associado a um estilo de vida saudável (reeducação alimentar e prática de exercícios físicos). Dessa forma, o nutracêutico servirá para complementar/ suprir as necessidades, que por muitas vezes, os pacientes não conseguem atingir via alimentação.

Foi possível compreender que os nutracêuticos com mais evidências científicas no tratamento da disbiose são os prebióticos (fibras alimentares) e probióticos, seguidos de uma nova tendência ao uso dos ácidos graxos essenciais (ômega-3, 6 e 9) e os compostos fenólicos. Portanto, a compreensão da importância desses nutracêuticos associados ao tratamento de pacientes autistas pode melhorar a qualidade de vida e reduzir desconfortos gastrointestinais.

Dessa forma, neste estudo, tornou-se evidente, a partir das pesquisas realizadas, que o TEA possui relação com a disbiose intestinal, estando também associado à disfunção imunológica, fatores ambientais e alteração da permeabilidade da mucosa intestinal. Assim, diante das condições apresentadas pelos pacientes diagnosticados com TEA com um espectro bastante variado sem causas completamente conhecidas e sem tratamento efetivamente aplicado, torna-se necessário aos médicos, familiares e pacientes buscarem métodos terapêuticos eficazes com consistência em estudos e comprovações científicas que considerem as hipóteses acerca da fisiopatologia e o consumo de nutracêuticos aqui citados como meio de alcançar uma melhor qualidade de vida e melhoria nos sintomas gastrointestinais e psicossociais do autista.

REFERÊNCIAS

- Cupertino MC, Resende MB, Veloso IF, Carvalho CA, Duarte VF, Ramos GA. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. *ABCS Health Sci*. 2019; 44:120-130. <https://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v44i2.1167>
- de Oliveira Mariano AC, Pereira Alves AM, Colombo Martins Perles JV, Defani MA. Autismo e as desordens gastrintestinais. *arqmudi* [Internet]. 2019; 23:387-98. <https://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51565>
- Farias Neto JE, Marques KMB. Microbiota intestinal de crianças com autismo – uma revisão bibliográfica. 2019. 22 p. Artigo (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário De Brasília – UniCEUB, Brasília, 2019.
- Alves TPC. Dieta sem glúten e sem caseína e suplementação de ômega-3 como terapêutica nutricional no autismo. 2017. 20 f. Artigo (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2017.
- Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, De La Torre B, Garcés F, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Gen [Internet]*. 2015; 69:36-44.
- Silva ME, Araujo JC, Vasconcelos IN. Intervenção nutricional no tratamento da disbiose intestinal em crianças com transtorno do espectro autista: uma revisão de literatura. *Conexão UNIFAMETRO*. 2020. Semana Acadêmica 20. ISSN: 2357-8645.
- Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan, J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019; 29:659-669. doi:10.1089/cap.2018.0156.
- Dias BP. Relação entre a microbiota intestinal e o autismo. 2016. 28 f. Trabalho de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, 2016.
- Véras RSC, Nunes CP. Conexão cérebro-intestino-microbiota no transtorno do espectro autista. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*. 2019; 1: 131-140. <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudem/ental/article/download/1564/615>
- American psychiatric association. *DSM 5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 5ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- Goes RS. Do Autismo ao Tratamento do Espectro Autista: uma trajetória histórica pela busca do conceito, da etiologia e da hegemonia. In: *Autismo: um olhar por inteiro*. (Coord.) Stravogiannis AL. São Paulo: Literare Books International, 2020. p. 8-18.
- Souza REN. A atuação do psicólogo nas organizações não-governamentais que atendem a pessoa com o transtorno do espectro autista. 2019. 98f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.
- Silvestre CMR. O diálogo entre o cérebro e o intestino – Qual o papel dos probióticos? 2015. 54 f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Clínica Universitária de Psiquiatria, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.
- Costa LC, Carvalho LM, Bezerra KCB. Evaluations of nutritional gastrointestinal disorders in the autistic spectrum disorder: a integrative review. *Research, Society and Development*. 2020; 9:1-15. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i1.9498>
- Santos P, Pereira R, Nérias S, Almeida Â, Coutinho D. Avaliação nutricional em crianças com autismo: revisão bibliográfica. *Revista*

- Ibero-Americana De Humanidades, Ciências e Educação. 2021; 7: 921-949. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2632>
16. Bojović K, Ignjatović Đ, Bajić SS, Milutinović DV, Tomić M, Golić N. Gut Microbiota Dysbiosis Associated With Altered Production of Short Chain Fatty Acids in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10:223. doi:10.3389/fcimb.2020.00223
17. Schieve LA, Gonzalez V, Boulet SL, Visser SN, Rice CE, Van Naarden Braun K. (2012). Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, national health interview survey, 2006-2010. *Res. Dev. Disabil*. 2012; 33:467-476. doi: 10.1016/j.ridd.2011.10.008.
18. Adams JB, Bhargava A, Coleman DM, Frye RE, Rossignol DA. Ratings of the Effectiveness of Nutraceuticals for Autism Spectrum Disorders: Results of a National Survey. *J. Pers. Med*. 2021; 11:878. <https://doi.org/10.3390/jpm110908>
19. Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, Aoki Y, Iwashiro N, Tatsunobu N. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*. 2015; 138:1-13. doi: 10.1093/brain/awv249
20. Burton KJ, Rosikiewicz M, Pimentel G, Bütikofer U, Von Ah U, Voirol MJ. Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *British Journal of Nutrition*. 2017; 117:1312-1322. doi:10.1017/S0007114517000885
21. Lam N, Long X, Li X, Mirette S, Florence L, Doery J. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review *biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 146: 112541. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112541
22. Bjørklund G, Doşa MD, Maes M, Dadar M, Frye RE, Peana M, Chirumbolo S. The impact of glutathione metabolism in autism spectrum disorder. *Pharmacol Res*. 2021; 166:105437. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105437. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493659.
23. Brandão TLS, Silva JCL, Francelino JO. Suplementação de prebióticos e probióticos em crianças autistas: revisão integrativa [Internet]. *SciELO Preprints*. 2022 [citado 2022 A. 19]. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/2672>
24. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020 Jul-Sep;13(3):150-164. doi: 10.1016/j.rpsm.2020.06.002. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32684346.
25. Mehra A, Arora G, Sahni G, Kaur M, Singh H, Singh Balbir. Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2022; 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.03.001>
26. Gonçalves CMR, Macedo HS, Modesto Fernandes LN, Araújo ID, Araújo RPC, Carvalho JF. O uso probiótico no transtorno do espectro autista e na esquizofrenia: revisão narrativa da literatura. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*. 2020; 19:606-619. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v19i4.37931>
27. Santos TM, Silva AP, Araujo AP, Pontes ED, Domingos Júnior IR, Penaforte NF. Evidências da Suplementação de Probióticos na Disbiose. *International Journal of Nutrology*. 2018; 11:1-10.
28. Rocha SS, Lima DP, Lima S, Pessoa M, Silva C, Carvalho S. Terapias alternativas e complementares no tratamento de sintomas gastrointestinais em crianças com Transtorno do Espectro Autista. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020; Sup.:1-10. <https://doi.org/10.25248/reas.e3538.2020>
28. Tong J, Satyanarayanan SK, Su H. Nutraceuticals and probiotics in the management of psychiatric and neurological disorders: A focus on microbiota-gut-brain-immune axis. *Brain Behav Immun*. 2020;90:403-419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.027. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32889082.
29. López JB, Muñoz ÁM. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Psiquiatría Biológica*. 2017; 24:39-41. doi: 10.1016/j.psiq.2016.08.002
30. Holscher H, Taylor A, Swanson K, Novotny J, Baer D. Almond Consumption and Processing Affects the Composition of the Gastrointestinal Microbiota of Healthy Adult Men and Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10:1-10. doi: 10.3390/nu10020126
31. Ballesteros López J, Ramos Muñoz ÁM. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Psiqui Biol*. 2016. Doi: 10.1016/j.psiq.2016.08.002
32. Serra D, Almeida LM, Dinis TCP. Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. *Trends in Food Science & Technology*. 2018; 78:224-233. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.06.007>
33. Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regeneration Research*. 2018; 13:2055-2059. doi: 10.4103/1673-5374.241429
34. Finegold SM, Downes J, Summanen PH. Microbiology of regressive autismo. *Anaerobe*. 2012; 18:260-262. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.018
- 35- Freitas, Dayana Lúcia rodrigues, Paiva, Luciano Ruan Gomes, Fernandes, Caroline Rodrigues de Freitas. *Amplamente: Saúde e bem-estar*. 1ª Edição. Volume 01. Recife/Pe 2020