v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

EIXO INTESTINO-CÉREBRO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: IMPLICAÇÕES DA PERMEABILIDADE INTESTINAL E DA RESPOSTA IMUNO-INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

GUT-BRAIN AXIS IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: IMPLICATIONS OF INTESTINAL PERMEABILITY AND THE SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATORY RESPONSE

EJE INTESTINO-CEREBRO EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: IMPLICACIONES DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL Y DE LA RESPUESTA INMUNOINFLAMATORIA SISTÉMICA

Elenito Bitencorth Santos[1], Chrystianne Ferreira da Silva Braz Cunha[2], Alexandre Maslinkiewicz[3], Antonio José Araújo de Lima[4], Maria Eulália Alves Lopes[5], Leonardo José Grosso Estrada[6], Karine Nunes Moreira[7], Gabriel Tomich Menezes Ferreira[7], Luiza Rodrigues Oliveira[7], Valéria Paula Sassoli Fazan[8]

e788758
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8758

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento de etiopatogenia complexa e multifatorial, frequentemente acompanhada por comorbidades gastrointestinais. Esta revisão integrativa da literatura investigou as implicações da permeabilidade intestinal e da resposta imuno-inflamatória sistêmica na modulação do eixo intestino-cérebro no TEA. A busca ativa por artigos científicos foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE e LILACS/BVS, utilizando descritores controlados e delimitando o recorte temporal entre 2021 e 2026. A amostra final resultou em 9 artigos que fundamentaram a análise dos mecanismos fisiopatológicos e das perspectivas terapêuticas. Os achados indicam que a disbiose intestinal pode estar associada a desorganização das junções de oclusão epiteliais, estabelecendo o quadro de "intestino permeável" (*leaky gut*). Essa perda de barreira possibilita a translocação de endotoxinas para a circulação sistêmica, ativando receptores imunes e desencadeando a produção sustentada de citocinas pró-inflamatórias. Essa sinalização inflamatória pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica e estimula a ativação microglial, interferindo na poda sináptica e no neurodesenvolvimento. No âmbito metabólico, a inflamação aumenta a enzima indolamina 2,3-dioxigenase-1, desviando o triptofano dietético para a via da quinurenina e favorecendo o acúmulo de subprodutos neurotóxicos, como o ácido quinolínico, em detrimento da síntese de serotonina central e de derivados do indol reguladores da mucosa. Ademais, evidenciou-se a influência do hospedeiro sobre o ecossistema intestinal por meio de disfunções do Sistema Nervoso Autônomo e de condutas alimentares restritivas. Estratégias de modulação microbiana sugerem potencial terapêutico, embora o risco de viés em estudos atuais exija validação por ensaios clínicos randomizados futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Espectro Autista. Eixo Intestino-Cérebro. Microbiota Intestinal.

[1] Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.
[2] Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser.
[3] Especialista em Vigilância e Cuidado em Saúde no Enfrentamento da COVID-19 e outras Doenças, Universidade Federal do Piauí.
[4] Médico cirurgião pela Santa Casa de Alfenas, Mestrado em Biociências da Saúde pela Universidade Federal de Alfenas.
[5] Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Mineiros.
[6] Graduado em Medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande.
[7] Graduada(o) em Medicina pela Universidade de Rio Verde.
[8] Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition with a complex and multifactorial etiology, frequently accompanied by gastrointestinal comorbidities. This integrative literature review investigated the implications of intestinal permeability and systemic immune-inflammatory responses in the modulation of the gut-brain axis in ASD. An active search for scientific articles was conducted in the PubMed/MEDLINE and LILACS/BVS databases, using controlled descriptors and delimiting the time frame between 2021 and 2026. The final sample consisted of 9 articles that formed the basis for the analysis of pathophysiological mechanisms and therapeutic perspectives. Findings indicate that intestinal dysbiosis may be associated with the disruption of epithelial tight junctions, establishing a "leaky gut" state. This barrier loss enables the translocation of endotoxins into systemic circulation, activating immune receptors and triggering sustained production of pro-inflammatory cytokines. This inflammatory signaling may compromise the integrity of the blood-brain barrier and stimulates microglial activation, interfering with synaptic pruning and neurodevelopment. Metabolically, inflammation increases the enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase-1, shunting dietary tryptophan toward the kynurenine pathway and favoring the accumulation of neurotoxic byproducts, such as quinolinic acid, to the detriment of central serotonin synthesis and mucosa-regulating indole derivatives. Furthermore, host influence on the intestinal ecosystem through autonomic nervous system dysfunctions and restrictive dietary behaviors was evidenced. Microbial modulation strategies suggest therapeutic potential, although the risk of bias in current studies requires validation through future randomized clinical trials.

KEYWORDS: *Autism Spectrum Disorder. Gut-Brain Axis. Intestinal Microbiota.*

RESUMEN
El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una afección del neurodesarrollo de etiología compleja y multifactorial, frecuentemente acompañada de comorbilidades gastrointestinales. Esta revisión integrativa de la literatura investigó las implicaciones de la permeabilidad intestinal y la respuesta inmuno-inflamatoria sistémica en la modulación del eje intestino-cerebro en el TEA. La búsqueda activa de artículos científicos se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE y LILACS, utilizando descriptores controlados y delimitando el recorte temporal entre 2021 y 2026. La muestra final resultó en 9 artículos que fundamentaron el análisis de los mecanismos fisiopatológicos y las perspectivas terapéuticas. Los hallazgos indican que la disbiosis intestinal puede estar asociada a la desorganización de las uniones estrechas epiteliales, estableciendo el cuadro de "intestino permeable". Esta pérdida de barrera posibilita la translocación de endotoxinas a la circulación sistémica, activando receptores inmunes y desencadenando la producción sostenida de citoquinas proinflamatorias. Esta señalización inflamatoria compromete la integridad de la barrera hematoencefálica y estimula la activación microglial, interfiriendo en la poda sináptica y en el neurodesarrollo. En el ámbito metabólico, la inflamación aumenta la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa-1, desviando el triptófano dietético hacia la vía de la quinurenina y favoreciendo la acumulación de subproductos neurotóxicos, como el ácido quinolínico, en detrimento de la síntesis de serotonina central y derivados del indol reguladores de la mucosa. Además, se evidenció la influencia del huésped sobre el ecosistema intestinal a través de disfunciones del Sistema Nervioso Autónomo y conductas alimentarias restrictivas. Las estrategias de modulación microbiana sugieren un potencial terapéutico, aunque el riesgo de sesgo en los estudios actuales exige una validación mediante futuros ensayos clínicos aleatorizados.

PALABRAS CLAVE*: Trastorno del Espectro Autista. Eje Intestino-Cerebro. Microbiota Intestinal.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) abrange um grupo heterogêneo de condições do neurodesenvolvimento caracterizadas por déficits na comunicação e na interação social, associados a padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses ou atividades. Nas últimas décadas, a *Autism and Developmental Disabilities Monitoring* (ADDM) tem relatado estimativas bienais de TEA em crianças de 8 anos, mostrando que a prevalência aumentou de um em 150 em 2000 para um em 36 em 2020 (Maenner *et al.*, 2023). Esse incremento populacional é atribuído à ampliação dos critérios diagnósticos padronizados, ao aprimoramento das ferramentas de triagem na primeira infância e à maior conscientização dos profissionais de saúde diante de apresentações clínicas sutis (Zeidan *et al.*, 2022).

Historicamente, observou-se uma disparidade marcante na distribuição do diagnóstico entre os sexos, com uma proporção estimada em cerca de quatro indivíduos do sexo masculino para cada indivíduo do sexo feminino. No entanto, investigações contemporâneas apontam que essa lacuna estatística decorre, em parte, de um viés de subnotificação e do diagnóstico tardio em mulheres. Esse fenômeno é mediado pela habilidade adaptativa de camuflagem comportamental, denominada *"masking"*, na qual meninas e mulheres no espectro mimetizam padrões de interação neurotípicos com o intuito de mitigar o estigma e se adequar às exigências sociais (Cook *et al.*, 2021). Tal mecanismo adaptativo pode ocultar temporariamente os prejuízos adaptativos e atrasar a identificação de comorbidades clínicas associadas.

Embora a etiopatogenia do TEA permaneça em constante investigação, o consenso científico atual estabelece uma causalidade multifatorial complexa, resultante da interação entre vulnerabilidade genética e fatores ambientais. A herança genética desempenha um papel proeminente, com estimativas de herdabilidade superiores a 70%, envolvendo centenas de locos genômicos e variações no número de cópias associados à arquitetura sináptica e à migração neuronal. Todavia, a ausência de concordância completa em gêmeos monozigóticos evidencia que os fatores ambientais e epigenéticos atuam como moduladores cruciais na expressão do fenótipo autista (Bralten *et al.*, 2017).

Dentre as variáveis ambientais precoces, a constituição do microbioma intestinal maternal e neonatal é um dos elementos estudados. A montagem do ecossistema microbiano humano inicia-se e consolida-se durante os primeiros mil dias de vida, período coincidente com janelas críticas de neurodesenvolvimento e maturação do sistema imunológico (Pantazi *et al.*, 2023). Nesse contexto, a via de parto configura-se como um determinante biológico relevante. Nascimentos por cesariana podem modificar os padrões iniciais de colonização microbiana, resultando em uma microbiota inicial predominantemente derivada da pele e do ambiente

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

hospitalar, o que se associa a um risco relativo até 33% maior para o desenvolvimento de condições neurobiológicas em comparação ao parto vaginal (Zhang *et al.*, 2019).

Paralelamente às manifestações neuropsiquiátricas centrais, uma parcela expressiva de indivíduos com TEA padece de comorbidades gastrointestinais crônicas, cujas prevalências variam de 9% a 91%, sobressaindo-se quadros persistentes de constipação, diarreia e dor abdominal (Madra; Ringel; Margolis, 2020). Alguns estudos relatam associação entre a intensidade dos sintomas gastrointestinais e determinados desfechos comportamentais. Fisiologicamente, essa conexão é intermediada pela disfunção do eixo intestino-cérebro-imune, no qual o estado de disbiose luminal compromete as proteínas de junção de oclusão epitelial (*tight junctions*), aumentando a permeabilidade da mucosa (*leaky gut*) e permitindo a translocação de endotoxinas para a circulação sistêmica (Dargenio *et al.*, 2023).

Frente à elevada prevalência de alterações gastrointestinais no TEA e à complexidade dos mecanismos imuno-inflamatórios e metabólicos correlacionados, é necessário sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas atuais sobre o tema. Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura para investigar as implicações da permeabilidade intestinal e da resposta imuno-inflamatória sistêmica no eixo intestino-cérebro de indivíduos com TEA, fornecendo subsídios teóricos para a compreensão fisiopatológica e para o delineamento de abordagens terapêuticas adjuvantes.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico. Para a estruturação do protocolo metodológico, foram adotadas as seis fases distintas que sistematizam esse modelo de investigação: identificação do tema e seleção da hipótese de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos; categorização dos estudos pré-selecionados; avaliação dos artigos incluídos na revisão; interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento evidenciado.

A busca ativa pelas publicações científicas foi conduzida em junho de 2026 por meio de consulta às bases de dados informatizadas PubMed/MEDLINE e LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS). Para a delimitação da estratégia de busca, foram selecionados descritores controlados indexados nos sistemas MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), cruzados mediante a aplicação dos operadores booleanos *AND* e *OR*: *(Autism OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Transtorno do Espectro Autista") AND ("Gut Microbiome" OR "Gut-Brain Axis" OR "Intestinal Permeability" OR "Dysbiosis" OR "Microbiota*

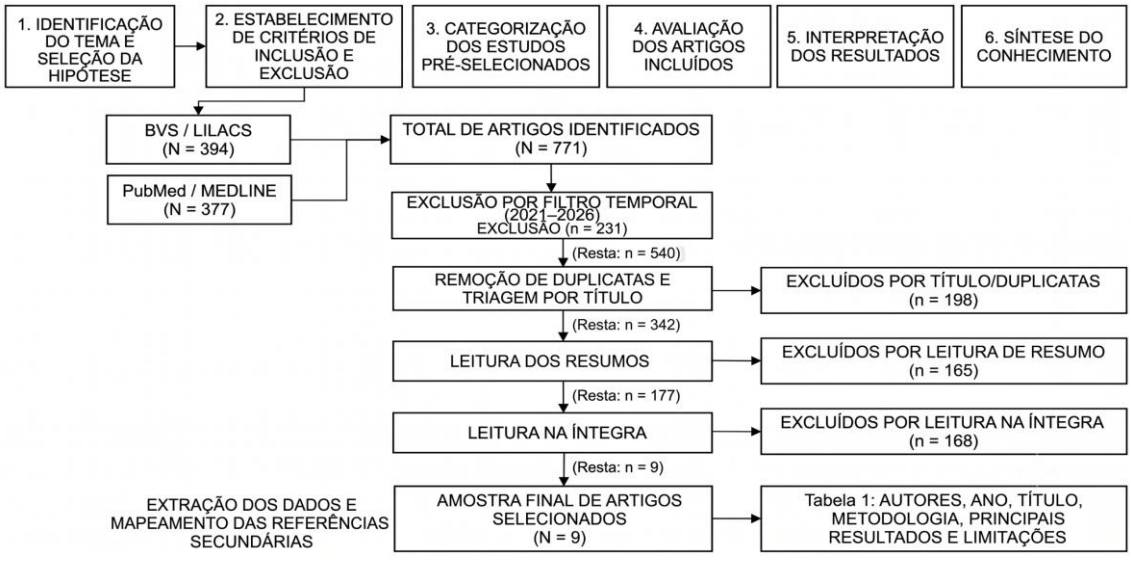
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

intestinal" OR "Eixo intestino-cérebro" OR "Permeabilidade intestinal") AND (Inflammation OR Neuroinflammation OR Cytokines OR Inflamação OR Neuroinflamação OR Citocinas).

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção do corpus de análise foram: artigos de revisão e ensaios clínicos, publicados no período compreendido entre os anos de 2021 e 2026, redigidos nos idiomas inglês, português ou espanhol, e que investigassem de forma direta os mecanismos biológicos associados à barreira epitelial intestinal, translocação bacteriana e cascatas inflamatórias sistêmicas em indivíduos diagnosticados com TEA. Foram excluídos estudos de caso isolados, editoriais, cartas ao leitor, duplicatas interbases e pesquisas cujo foco analítico limitava-se a intervenções dietéticas sem a devida correlação com parâmetros imuno-inflamatórios ou de permeabilidade de membranas.

Após a busca nas bases de dados, foram encontrados 771 artigos (377 no PubMed e 394 na LILACS). Após a aplicação do filtro temporal (2021–2026), restaram 540 publicações (256 no PubMed e 284 na LILACS). Em seguida, foram removidas as duplicatas e realizada a triagem por título, resultando na exclusão de 198 textos (restando 342). Com a leitura dos resumos, outros 165 trabalhos foram desconsiderados, selecionando-se 177 artigos para leitura na íntegra. Após essa avaliação detalhada, 168 manuscritos foram excluídos por não atenderem integralmente aos critérios de elegibilidade. A amostra final resultou em 9 artigos científicos, os quais fundamentaram a extração dos dados e o mapeamento das referências secundárias desta síntese. O Fluxograma 1 explica o processo de seleção dos artigos.

Fluxograma 1



Fonte: autores (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A Tabela 1 apresenta os autores, ano, título, metodologia, principais resultados e limitações dos artigos selecionados para compor a base teórica da revisão. Ressalta-se a distinção metodológica entre a amostra estrita desta revisão integrativa e as demais fontes bibliográficas correlatas utilizadas ao longo do manuscrito. Enquanto os artigos selecionados na tabela foram submetidos aos critérios de elegibilidade rigorosos para a análise central dos resultados, as referências secundárias foram integradas para conferir fundamentação teórica complementar e contextualizar os mecanismos fisiopatológicos discutidos nos subitens desta revisão.

Tabela 1

Autores, Ano e Título	**Metodologia**	**Principais Resultados**	**Limitações**
DARGENIO, V. N. *et al.* (2023) *Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota-Gut-Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder*	Revisão narrativa e fisiopatológica de evidências in vivo e ex vivo sobre integridade epitelial, metabolômica e intervenção probiótica no TEA.	Caracteriza a síndrome do *leaky gut*, a alteração na razão Bacteroidetes/Firmicutes, a passagem de ácido propiônico para a BHE e o papel modulador de simbióticos.	Elevada heterogeneidade nos ensaios clínicos com probióticos, variabilidade nas dosagens e ausência de padronização nas cepas utilizadas.
CHENG, Y. *et al.* (2026) *The Gut Microbiota–Tryptophan–Brain Axis in Autism Spectrum Disorder: A New Frontier for Probiotic Intervention*	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos e modelos pré-clínicos focados no metabolismo do triptofano.	Mapeia o desvio do triptofano para a via da quinurenina mediado pela enzima IDO1, acúmulo de ácido quinolínico excitotóxico, hiperserotoninemia periférica e restauração parcial por probióticos.	Acompanhamento de segurança a longo prazo insuficiente, falta de mensuração direta de metabólitos em parte dos ECRs e viés dietético não isolado.
CAMARGO, L. O. S. (2025) A microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro no transtorno do espectro autista (TEA): uma revisão integrativa	Revisão integrativa conduzida segundo o PRISMA 2020 com avaliação de risco de viés via ferramenta ROBINS-I para TMF.	Aborda possível correlação entre sintomas gastrointestinais e a severidade do TEA, sugerindo potencial eficácia do TMF a curto e longo prazo.	Elevado risco de viés nos estudos de TMF devido à falta de controle da seletividade alimentar, tamanho amostral reduzido e escassez de grupos controle com placebo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MŁYNARSKA, E. *et al.* (2025) *The Gut-Brain-Microbiota Connection and Its Role in Autism Spectrum Disorders*	Revisão narrativa integrativa analisando marcadores imunológicos, metabolismo dos aminoácidos sulfurados, vesículas de membrana externa e vias bióticas.	Identifica aumento de TNF-α e interleucinas, além de depleção de compostos sulfurados (S-adenosilmetionina, glutationa), estresse oxidativo e ativação microglial via receptor TLR4.	Ampla variação nos dados metabolômicos periféricos, presença de variáveis de confusão e falta de biomarcadores universais padronizados.
PURICELLI, C. *et al.* (2022) *The gut-brain-immune axis in autism spectrum disorders: a state-of-art report*	Relatório do estado da arte sobre neuroimunogastroenterologia, redes do holobioma e transição do conceito de privilégio imunológico do SNC.	Questiona o dogma do privilégio imunológico cerebral, mapeia a polarização microglial M1/M2, falhas na poda sináptica e sinalização do nervo vago.	Ausência de critérios sistemáticos formais de inclusão/exclusão e limitações na extrapolação de modelos animais e humanos.
DE SALES-MILLÁN, A. *et al.* (2023) *Microbiome-Gut-Mucosal-Immune-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology*	Revisão conceitual e proposição do modelo teórico de retroalimentação.	Discute que a rigidez comportamental e a seletividade alimentar causam a disbiose secundariamente, gerando p-cresol e amônia que retroalimentam a irritabilidade via nervo vago e GABA.	Modelo essencialmente teórico que necessita de validação empírica por meio de estudos clínicos longitudinais com controle dietético estrito.
DZIEDZIAK, M. *et al.* (2025) *Gut Microbiota in Psychiatric and Neurological Disorders: Current Insights and Therapeutic Implications*	Revisão abrangente de literatura investigando a modulação de neurotransmissores e interações psicofarmacológicas.	Detalha o impacto da disbiose no desequilíbrio excitatório/inibitório central e evidencia os psicofármacos como importantes variáveis de confusão na diversidade microbiana.	Variabilidade nos métodos de sequenciamento microbiano e amostragens heterogêneas em ensaios com psicobióticos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ALAMOUDI, M. U. *et al.* (2022) *Comparing the Gut Microbiome in Autism and Preclinical Models: A Systematic Review*	Revisão sistemática da literatura comparando 13 estudos clínicos humanos a 9 estudos em modelos murinos.	Identifica sobreposições entre achados humanos e modelos animais.	Flutuações multidirecionais para gêneros reguladores, além de disparidades anatômicas entre a amostragem fecal e a mucosa tecidual.
BEOPOULOS, A. *et al.* (2021) *Autonomic Nervous System Neuroanatomical Alterations Could Provoke and Maintain Gastrointestinal Dysbiosis in Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Microbiome-Host Interaction Mechanistic Hypothesis*	Estudo de biologia de sistemas empregando modelagem assistida por computador.	Sugere que o tônus de hiperatividade simpática e déficit parassimpático reduz a secreção de AMPs e pIgR/SIgA, alterando hormônios entéricos e perpetuando a disbiose.	Modelo preditivo-dedutivo que exige validação in vivo direta através de ensaios clínicos focados na variabilidade da frequência cardíaca e dosagem de neuropeptídeos.

Fonte: autores (2026).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Disfunção da barreira epitelial intestinal e a fisiopatologia do *"leaky gut"* no TEA

A integridade do epitélio gastrointestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase sistêmica, funcionando como uma barreira física e imunológica seletiva que regula o trânsito de macromoléculas luminais para a circulação periférica. No contexto do TEA, estudos têm explorado a perda dessa seletividade, denominada síndrome do intestino permeável (*leaky gut*), como um dos possíveis mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro. Como discutido por Dargenio *et al.* (2023), essa disfunção estrutural parece estar relacionada à desorganização das *tight junctions*, como claudinas e ocludinas, além da zonulina, proteínas que modulam o espaço paracelular entre os enterócitos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Nesse cenário, as manifestações clínicas gastrointestinais, como quadros crônicos de constipação e diarreia, figuram entre as comorbidades frequentemente relatadas em indivíduos no espectro. Observações populacionais indicam uma prevalência expressiva desses sintomas, sugerindo que eles podem compartilhar vias fisiopatológicas com as manifestações comportamentais centrais do TEA, possivelmente sob influência de uma microbiota intestinal com baixa diversidade taxonômica (Camargo, 2025). A literatura aponta que a persistência de quadros diarreicos pode estar associada a um aumento patológico da permeabilidade intestinal. Por meio de testes de depuração de duplos açúcares, pesquisadores têm documentado taxas elevadas de permeabilidade em pessoas com TEA, achado corroborado pela detecção de níveis séricos elevados de zonulina, o que sugere um comprometimento na integridade das junções de oclusão.

A disfunção da barreira intestinal também pode facilitar a translocação sistêmica de metabólitos bacterianos neuroativos e subprodutos de patógenos. Em condições de integridade preservada, a passagem de substâncias como ácidos orgânicos de cadeia curta, como o ácido propiônico (AP) e endotoxinas ocorre em quantidades vestigiais. Contudo, em estados de permeabilidade alterada, o efluxo desses compostos para a circulação porta estabelece um estado de alerta imunológico sistêmico. Achados translacionais sugerem que essa quebra da homeostase da mucosa correlaciona-se com o comprometimento subsequente da barreira hematoencefálica (BHE), contribuindo para cenários de neuroinflamação e excitotoxicidade sináptica (Camargo, 2025).

Adicionalmente, a sinalização neuroendócrina via eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) parece atuar de forma sinérgica na perpetuação desse ciclo. O estresse crônico, frequentemente observado em indivíduos no espectro devido a hipersensibilidades sensoriais, pode contribuir na desregulação crônica e patológica do eixo HHA. Diferentemente do efeito fisiológico protetor e anti-inflamatório agudo dos glicocorticoides, o ambiente de estresse crônico no TEA é caracterizado pela sinalização sustentada do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), noradrenalina e inflamação sistêmica, que atuam como os fatores determinantes da degradação da integridade da barreira e disfunção das junções de oclusão epiteliais (Farzi; Fröhlich; Holzer, 2018). Esse mecanismo estabelece um possível circuito de retroalimentação: a inflamação intestinal pode impulsionar a resposta ao estresse central, enquanto a hiperativação patológica do eixo HHA pode, por sua vez, retroalimentar a permeabilidade e a disbiose local.

Vale mencionar que a utilização da zonulina como biomarcador clínico absoluto requer cautela. Evidências metodológicas sugerem que muitos ensaios comerciais de ELISA destinados à sua mensuração podem apresentar reatividade cruzada com outras proteínas estruturalmente

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

semelhantes, como a haptoglobina e o precursor da zonulina, o que compromete a especificidade dos achados em certas coortes de TEA. Além disso, a comunidade científica reforça que o termo "*leaky gut*" descreve uma alteração fisiopatológica da permeabilidade intestinal e não deve ser empregado como um diagnóstico clínico autônomo ou uma síndrome isolada, mas sim como um mecanismo subjacente que pode exacerbar a resposta imuno-inflamatória no espectro.

3.2. O eixo microbiota-triptofano-cérebro

O triptofano (Trp) configura-se como um aminoácido essencial obtido exclusivamente por via dietética, atuando como precursor fundamental para rotas metabólicas que conectam diretamente a atividade do ecossistema microbiano intestinal ao funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC). Ainda que a via da quinurenina (VQ) seja a principal rota de metabolismo do Trp (>90-95%) mesmo em indivíduos saudáveis, no TEA observa-se uma sinalização aumentada dessa via em detrimento das rotas serotoninérgica e do indol, caracterizando uma desregulação patológica do metabolismo sistêmico deste aminoácido (Cheng *et al.*, 2026).

A alteração na composição da microbiota em pessoas com TEA, caracterizada pela redução da diversidade bacteriana geral e desequilíbrios em filos taxonômicos-chave como *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, desencadeia uma resposta imuno-inflamatória marcada pela liberação sustentada de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas, com destaque para o interferon-gama (IFN-γ), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) e a interleucina-6 (IL-6). Essa sinalização inflamatória crônica pode contribuir na ativação aumentada da enzima indolamina 2,3-dioxigenase-1 (IDO1) nas células imunes e epiteliais do hospedeiro, acelerando de forma patológica o catabolismo do Trp em direção à VQ e reduzindo a disponibilidade para as rotas paralelas necessárias à homeostase neurológica e intestinal (Launay *et al.*, 2023).

Na VQ, esse desvio metabólico foi associado ao acúmulo de metabólitos neuroativos a jusante, estabelecendo um desequilíbrio entre substâncias neuroprotetoras, como o ácido quinurênico (KA), e substâncias neurotóxicas, como o ácido quinolínico (QA). O aumento da razão quinurenina/ácido quinurênico (Kyn/KA) em fluidos periféricos correlaciona-se ao estresse oxidativo e ao dano neuronal característicos do quadro neuroinflamatório associado ao TEA. Os efeitos dessa ativação alterada comprometem diretamente a sinalização sináptica: o acúmulo de QA, ao atuar como agonista dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) no cérebro, pode promover um estado de excitotoxicidade mediado pela entrada excessiva de íons cálcio nos neurônios e pela consequente ativação de cascatas apoptóticas e neurodegenerativas. Esse processo interfere na plasticidade sináptica e inibe a expressão do fator neurotrófico derivado do

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

cérebro (BDNF), podendo promover prejuízos nos domínios do comportamento social e da flexibilidade cognitiva (Than *et al.*, 2023).

Além dos impactos diretos no parênquima cerebral, a sinalização inflamatória e o desvio do Trp comprometem reciprocamente a integridade da barreira intestinal. O desbalanceamento entre as subpopulações de células T auxiliares produtoras de IL-17 (Th17) e células T reguladoras (Treg) promove um microambiente intestinal hostil. A redução concomitante dos metabólitos derivados do indol, sintetizados por bactérias comensais benéficas a partir do Trp, resulta na ativação subótima do receptor de hidrocarbonetos arílicos (AhR) na mucosa gastrointestinal (Pernomian; Duarte-Silva; Cardoso, 2020). Como a via Trp-AhR coordena a transcrição de *tight junctions* e estimula a secreção local de IL-22 para a manutenção da homeostase epitelial, sua inibição deixa o epitélio vulnerável, aumentando a permeabilidade paracelular. Esse estado facilita a passagem de endotoxinas, como o lipopolissacarídeo (LPS), perpetuando um ciclo vicioso de inflamação sistêmica e neuroinflamação que retroalimenta a disfunção do eixo intestino-cérebro (Cheng *et al.*, 2026).

3.3. A interação bidirecional do eixo intestino-cérebro-imune

A desconstrução do dogma clássico do SNC como um santuário imunológico isolado representa um avanço significativo da neurobiologia contemporânea. Sob a perspectiva da biologia de sistemas, o organismo é hoje compreendido como um holobionte, uma entidade simbiótica onde o genoma microbiano intestinal atua cooperativamente com o do hospedeiro para coordenar a homeostase metabólica e imunológica. Nesse contexto, consolidou-se o conceito do eixo intestino-cérebro-imune, uma rede eferente e aferente que, desde o período gestacional, modula processos vitais do neurodesenvolvimento, como proliferação celular, migração neuronal, gliogênese e o rearranjo de circuitos sinápticos (Puricelli *et al.*, 2022).

Fisiologicamente, a vigilância imunológica central é coordenada por células residentes e mediadores solúveis que transitam por descontinuidades da BHE e pelo sistema glinfático. Como discutido por Carpita *et al.* (2020), as citocinas operam de forma homeostática no parênquima cerebral, atuando no direcionamento axonal e na poda sináptica mediada pela microglia durante as janelas críticas da infância. No entanto, evidências contemporâneas apontam que o TEA cursa com uma desregulação imunológica crônica e multissistêmica no centro de sua patogênese, associada à disbiose gastrointestinal.

O nexo causal entre a disbiose e a neurobiologia do TEA reside na cascata inflamatória desencadeada pelo extravasamento de endotoxinas, como o LPS de bactérias Gram-negativas. Uma vez na circulação, esses componentes ativam receptores de reconhecimento de padrões,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

notadamente o receptor *Toll-like* 4 (TLR4). Nas células endoteliais encefálicas e nos astrócitos, a sinalização via TLR4 dispara o fator nuclear kappa B (NF-κB), associando-se à síntese de citocinas e a ativação persistente da microglia, o que fragiliza a integridade da BHE e sustenta o microambiente neuroinflamatório (Dargenio *et al.*, 2023).

De acordo com Młynarska *et al.* (2025), a elevação sustentada de mediadores plasmáticos como TNF-α, IL-6 e IL-8 altera reciprocamente as barreiras biológicas e se correlaciona intimamente com a gravidade das manifestações clínicas e neuropsiquiátricas. A estimulação imunológica periférica e a translocação macromolecular promovem a polarização da microglia em direção ao fenótipo pró-inflamatório M1, inibindo as funções neurotróficas astrocitárias e sustentando um microambiente neuroinflamatório crônico (Puricelli *et al.*, 2022). Sob este estado hostil, ocorrem falhas estruturais na poda sináptica que podem resultar em uma densidade alterada caracterizada por hiperconectividade local de curto alcance e baixa conectividade de longo alcance entre áreas corticais.

Adicionalmente, subprodutos da microbiota em desequilíbrio transpassam a BHE e ligam-se diretamente ao parênquima cerebral. É o caso do peptidoglicano (PGN), componente da parede bacteriana que interage com moléculas sensoras específicas (como NOD1 e PGLYRP2) proeminentemente expressas em neurônios do córtex pré-frontal, hipocampo e cerebelo (Gonzalez-Santana; Diaz Heijtz, 2020). Essa modulação direta da arquitetura sináptica e do desenvolvimento cortical pelo PGN estabelece um mecanismo biológico translacional que explica a coexistência entre disfunções digestivas crônicas e déficits sociais no TEA.

Como consequência direta do estresse oxidativo e da neuroinflamação induzidos por esse eixo, observa-se uma desregulação crítica no metabolismo intermediário. A disbiose e a circulação de citocinas afetam o metabolismo dos aminoácidos sulfurados, reduzindo significativamente as concentrações endógenas de metionina, cisteína e S-adenosilmetionina em fluidos biológicos (Indika *et al.*, 2021). A depleção desses compostos compromete a remetilação celular e diminui a síntese de glutationa, o principal antioxidante endógeno. Desprovidas de proteção antioxidante adequada, as células neurais tornam-se marcadamente vulneráveis ao dano oxidativo provocado pela neuroinflamação, o que prejudica a transmissão sináptica e exacerba as alterações comportamentais.

Por fim, a retroalimentação desse circuito biológico é agravada por perturbações humorais e neuroendócrinas que afetam a biodisponibilidade de neurotransmissores. O padrão inflamatório sistêmico que mimetiza o perfil transcricional de patologias inflamatórias intestinais induz a ativação inadequada de mastócitos e células enterocromafins (Robinson-Agramonte *et al.*, 2022). Isso causa distúrbios de motilidade gastrointestinal e altera a síntese de serotonina

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

periférica. Como a sinalização imune exacerbada desvia o triptofano para rotas catabólicas deletérias, os neurônios centrais sofrem privação de precursores homeostáticos, elevando a vulnerabilidade celular e repercutindo negativamente na expressão dos escores adaptativos e comportamentais no espectro autista (Keller *et al.*, 2020).

3.4. A influência do hospedeiro: disfunção autonômica e mecanismos descendentes

A consolidação de modelos fisiopatológicos integrativos voltados ao TEA tem expandido a compreensão sobre a origem da disbiose persistente, posicionando as alterações neuroanatômicas centrais como determinantes diretas das disfunções periféricas gastrointestinais por meio de uma modulação descendente. Embora os fatores ambientais e dietéticos modelem o lúmen intestinal, evidências geradas por abordagens de biologia de sistemas indicam que o desequilíbrio na comunidade microbiana do TEA possui um forte nexo com o funcionamento anômalo do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Essa disfunção autonômica caracteriza-se por uma ativação crônica do ramo simpático decorrente de um déficit proeminente na atividade parassimpática (colinérgica), estabelecendo um tônus de desregulação neurológica crônica do SNC para o intestino (Beopoulos *et al.*, 2021).

Fisiologicamente, o ramo parassimpático exerce o controle eferente sobre a integridade da barreira e as secreções epiteliais por meio da estimulação colinérgica de receptores muscarínicos localizados nas criptas de Lieberkühn. Sob condições homeostáticas normais, a ativação colinérgica aciona canais de potássio dependentes de cálcio citosólico, promovendo a degranulação e a secreção de peptídeos antimicrobianos pelas células de Paneth, tais como a fosfolipase A2 secretora, as alfa-defensinas e a proteína reguladora derivada de ilhotas 3-gama (RegIII-γ). Diante do déficit parassimpático característico do TEA, ocorre a atenuação crônica dessa resposta imune inata local, enfraquecendo a capacidade do hospedeiro de conter táxons comensais simbióticos e gerando um microambiente propenso à translocação bacteriana e ao estresse metabólico celular (Beopoulos *et al.*, 2021).

O consequente desequilíbrio autonômico impõe um estado de estresse oxidativo contínuo na mucosa intestinal, mediado pela liberação excessiva de norepinefrina pelas fibras simpáticas que inervam a lâmina própria. A geração crônica de espécies reativas de oxigênio altera o potencial redox luminal, exercendo um efeito de seleção passiva que desfavorece bactérias anaeróbias estritas e beneficia a proliferação de táxons aeróbios ou facultativos oportunistas, o que resulta na assinatura disbiótica polimórfica e heterogênea típica do espectro. Além disso, essa sinalização adrenérgica exacerbada interfere na transcrição do receptor de imunoglobulina polimérica (pIgR) nas células epiteliais, comprometendo a transcigose da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

imunoglobulina A secretora (SIgA) para o muco luminal. Como a SIgA é o principal anticorpo encarregado de neutralizar toxinas e aglutinar patógenos no trato gastrointestinal, sua secreção deficitária fragiliza a barreira mucosa, permitindo que endotoxinas alcancem a circulação porta de forma sustentada (Campos-Rodriguez *et al.*, 2013).

A ativação aumentada do ramo simpático também repercute diretamente sobre os mecanismos de transporte de fluidos e eletrólitos na membrana epitelial. A regulação osmótica é coordenada finamente pelas células enteroendócrinas (EECs), as quais expressam receptores luminais para nutrientes e se conectam por vias reflexas aos neurônios do SNE. Sob o estímulo simpático crônico, ocorre a desregulação na liberação coordenada de hormônios gastrointestinais pelas EECs, com destaque para o peptídeo YY (PYY) e os peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP-1 e GLP-2). O PYY atua como um potente mediador antisecretório, reduzindo de forma abrupta a secreção de água e eletrólitos na mucosa e promovendo a absorção hídrica excessiva no cólon. Essa perturbação osmótica local constitui o substrato biológico para a alta prevalência de constipação crônica grave observada em crianças no espectro, gerando um ciclo vicioso onde a estase fecal e a alteração osmótica crônica retroalimentam a disbiose e a neuroinflamação central via aferências do nervo vago (Di Vincenzo *et al.*, 2024).

3.5. Modulação comportamental e dietética: a perspectiva de causalidade reversa

Ao contrário da modulação fisiológica descendente discutida na seção anterior, onde o Sistema Nervoso Autônomo atua como motor primário da disfunção, a via comportamental apresenta uma perspectiva de causalidade reversa. Sob esse paradigma, as variações genéticas intrínsecas e a rigidez comportamental inerentes ao espectro determinam preferências alimentares restritivas e seletividade sensorial severa. Tais escolhas atuam reduzindo drasticamente a diversidade taxonômica do ecossistema intestinal, estabelecendo um estado disbiótico como consequência direta das ações do próprio indivíduo (De Sales-Millán *et al.*, 2023).

A validação desse modelo de retroalimentação encontra respaldo em análises observacionais e de mediação em larga escala. Investigações longitudinais demonstram que os traços psicométricos e os interesses restritos no TEA apresentam correlações estatisticamente mais significativas com a baixa diversidade da dieta do que com o diagnóstico isolado do transtorno, evidenciando uma trajetória modelada pela via comportamento-dieta-microbioma (Yap *et al.*, 2021). Uma vez estabelecido esse desequilíbrio na comunidade microbiana devido à restrição calórica e de fibras, a proliferação de táxons patobiontes oportunistas promove

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

disfunções de motilidade e secreção no cólon. Essa carga gastrointestinal exacerbada gera desconforto físico e dor abdominal, fatores que retroagem de forma deletéria no SNC via aferências do nervo vago, acentuando a irritabilidade, a ansiedade e as manifestações comportamentais basais do paciente autista.

Nesta perspectiva de causalidade reversa, a seletividade alimentar severa e a restrição dietética, exemplificada pelo baixo consumo de fibras, atuam como os fatores determinantes de uma disbiose secundária. Esse comportamento alimentar restritivo favorece a proliferação de táxons patobiontes específicos, como microrganismos Gram-negativos associados ao metabolismo do enxofre e linhagens de *Candida*, resultando na secreção aumentada de p-cresol (Ho *et al.*, 2020). Sob o contexto da rigidez comportamental, o p-cresol funciona como um agente citotóxico cujo acúmulo luminal agride diretamente a membrana dos enterócitos e promove o relaxamento das junções paracelulares. Consequentemente, a translocação de LPS e o desencadeamento de respostas inflamatórias sistêmicas emergem como desdobramentos secundários originados pela conduta alimentar do hospedeiro, o que compromete as vias inibitórias do GABA e exacerba a excitotoxicidade glutamatérgica no SNC (De Sales-Millán *et al.*, 2023).

Frente a esse circuito fechado de agravação mútua, as intervenções direcionadas à microbiota intestinal passam a ser posicionadas não como curativas da etiologia de base do TEA, a qual permanece predominantemente governada pela arquitetura genética do hospedeiro, mas como estratégias adjuvantes para a mitigação de sintomas específicos. A interrupção desse ciclo de retroalimentação por meio do Transplante de Microbiota Fecal (TMF) ou do uso de probióticos e prebióticos específicos sugere eficácia na restauração de táxons simbióticos essenciais, atenuando a permeabilidade intestinal e a inflamação de baixo grau (Taniya *et al.*, 2022). Esse reequilíbrio periférico promove uma melhora modesta, porém clinicamente relevante, nas flutuações emocionais e na reatividade sensorial, reduzindo a severidade das manifestações clínicas até o limiar determinado pelos fatores neurobiológicos primários.

3.6. Estudos translacionais e a concordância de assinaturas microbianas em modelos animais de TEA

O emprego de modelos pré-clínicos e animais de experimentação configura-se como uma ferramenta metodológica indispensável para isolar variáveis e investigar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à disbiose no TEA, livre dos fatores de confusão comuns às amostras humanas, como a acentuada seletividade alimentar. A validação desses modelos murinos depende diretamente do grau de homologia que seus perfis microbianos apresentam

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

quando contrastados com os dados provenientes de coortes clínicas. Conforme demonstrado na revisão sistemática conduzida por Alamoudi *et al.* (2022), a análise comparativa transespécie revela a existência de um agrupamento sobreposto e consistente de gêneros bacterianos que sofrem alterações coordenadas tanto em indivíduos diagnosticados com o transtorno quanto em roedores.

Dentre os achados de concordância biológica entre as espécies, destaca-se o incremento na abundância relativa de táxons bacterianos anaeróbios estritos com potencial patogênico e inflamatório. Estudos conduzidos em modelos murinos ambientais e em modelos genéticos com mutações associadas ao TEA mimetizam o supercrescimento de microrganismos dos gêneros *Clostridium*, *Dorea*, e *Bilophila* observado em amostras fecais de pacientes humanos (Alamoudi *et al.*, 2022). O aumento desses táxons específicos atua comprometendo a homeostase intestinal por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias locais e toxinas que afetam a motilidade gastrointestinal e degradam as barreiras de muco protetoras do hospedeiro.

Em contrapartida, tanto as coortes humanas quanto os modelos experimentais exibem uma redução sistemática e deletéria na abundância relativa do gênero *Blautia*, um táxon comensal crucial para a fermentação de carboidratos e manutenção da estabilidade do microecossistema luminal. De acordo com o mapeamento translacional, a contração das populações de *Blautia* resulta em distúrbios metabólicos secundários no trato gastrointestinal, incluindo o comprometimento do metabolismo dos ácidos biliares e a redução da síntese de precursores necessários para o equilíbrio do triptofano (Sgritta *et al.*, 2019). Essa assinatura disbiótica compartilhada valida o uso de linhagens murinas para o estudo do eixo intestino-cérebro, confirmando que as perturbações ecológicas locais repercutem na fisiologia sistêmica de maneira análoga em humanos e roedores.

Por outro lado, o comportamento de táxons reguladores essenciais, como *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* e *Parabacteroides*, exibe variações multidirecionais na literatura, manifestando-se por aumentos ou reduções a depender do desenho metodológico e do modelo mutacional avaliado. Essa flutuação denota a alta suscetibilidade dessas populações microbianas frente às variações genéticas específicas do hospedeiro, bem como ao microambiente dietético e inflamatório local (Anaclerio *et al.*, 2024). Enquanto mutações no gene *Shank3* foram associadas a alterações estruturais no sistema nervoso entérico (SNE) (Sauer *et al.*, 2019), modelos de exposição ao valproato correlacionam-se com quadros de aumento da serotonina periférica e inflamação mucosal crônica semelhantes aos fenótipos clínicos de regressão comportamental. Dessa forma, a identificação desses perfis sobrepostos fornece uma

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

base sólida para rastrear os alvos moleculares envolvidos na sinalização imuno-inflamatória e direcionar intervenções terapêuticas adjuvantes precisas no TEA (Alamoudi *et al.*, 2022).

3.7. A via integrativa neuroquímica do eixo intestino-cérebro e as interações farmacológicas no TEA

A caracterização do eixo intestino-cérebro como um sistema de comunicação bidirecional contínuo revela que as perturbações na ecologia microbiana exercem impactos diretos sobre a síntese, a modulação e o *turn-over* de neurotransmissores centrais e periféricos. No TEA, a assinatura disbiótica correlaciona-se com alterações funcionais no processamento de compostos monoaminérgicos e aminoacídicos, determinando um desequilíbrio entre sinalizações excitatórias e inibitórias. Conforme mapeado por Dziedziak *et al.* (2025), a disbiose intestinal promove a redução crônica de táxons comensais benéficos, o que resulta na supressão de vias metabólicas essenciais voltadas para a regulação do humor, da cognição e das respostas adaptativas ao estresse.

No plano neuroquímico, o TEA apresenta uma desregulação persistente na dinâmica das monoaminas. Conforme discutido anteriormente, o desvio metabólico do triptofano para a via da quinurenina secundário à ativação aumentada da enzima IDO1, reduz a biodisponibilidade de precursores para a síntese de serotonina central (Toader *et al.*, 2024). Esse comprometimento da via serotoninérgica, agravado pela presença de metabólitos neurotóxicos como o ácido quinolínico, compromete a modulação monoaminérgica cerebral, contribuindo diretamente para o quadro clínico de instabilidade emocional e reatividade sensorial observados no espectro.

Além desse impacto nas vias monoaminérgicas, as assinaturas bacterianas presentes no autismo modulam ativamente o equilíbrio entre o GABA e o glutamato. A redução populacional de táxons produtores de GABA e acetilcolina e a concomitante proliferação de microrganismos patobiontes oportunistas resultam no comprometimento da barreira epitelial e na translocação de LPS para a circulação porta. A perda de integridade das junções paracelulares permite o extravasamento de endotoxinas que, ao transporem a BHE, estimulam a microglia e reduzem a expressão de transportadores gliais de glutamato (Jang *et al.*, 2020). Essa cascata molecular inibe os sinais inibitórios centrais, gerando um estado de neuroinflamação crônica que interfere diretamente na plasticidade sináptica e se correlaciona com a gravidade dos escores de reatividade sensorial e hiperatividade.

Um fator metodológico de suma relevância e que frequentemente atua como variável de confusão nos estudos da microbiota intestinal no TEA reside no uso concomitante de compostos psicofarmacológicos. A terapêutica de rotina baseada em medicamentos neurolépticos,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

antiepilépticos, ansiolíticos e antidepressivos exerce uma influência direta sobre a composição taxonômica luminal, promovendo reduções significativas na diversidade alfa e alterando os perfis metabólicos bacterianos independentemente do fenótipo do paciente (Tomizawa *et al.*, 2020). A complexidade do impacto dessas medicações na integridade do ecossistema intestinal restringe a capacidade de isolamento causal das assinaturas microbianas nativas do autismo. Desse modo, as avaliações longitudinais voltadas para o desenvolvimento de estratégias bióticas adjuvantes personalizadas demandam a estratificação rigorosa dos pacientes com base na história farmacológica pregressa e atual, assegurando a confiabilidade e a reprodutibilidade clínica das intervenções direcionadas ao eixo intestino-cérebro (Dziedziak *et al.*, 2025).

3.8. Intervenções bióticas como terapêutica

Frente à complexidade dessa rede de comunicação bidirecional, a utilização de intervenções bióticas tem se consolidado como uma promissora fronteira terapêutica adjuvante. Ensaios clínicos e modelos translacionais sugerem que cepas específicas de probióticos, predominantemente pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, possuem a capacidade de remodelar a ecologia microbiana e reequilibrar o metabolismo do Trp. A suplementação direcionada atua atenuando a expressão gênica e a atividade periférica da IDO1 por meio da redução das citocinas pró-inflamatórias sistêmicas, permitindo a normalização do fluxo deste aminoácido (Cheng *et al.*, 2026).

Em nível clínico, estudos como o conduzido por Wang *et al.* (2020) demonstraram que a administração de uma formulação simbiótica estruturada reduziu os níveis periféricos elevados de serotonina (5-HT) e do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), com elevação concomitante da quinurenina periférica em crianças com TEA. Esses achados sugerem que a modulação microbiótica é capaz de atenuar o estado de hiperserotoninemia periférica e restaurar, parcialmente, o equilíbrio homeostático entre a síntese de serotonina intestinal pelas células enterocromafins e as rotas catabólicas sistêmicas do Trp.

Embora possa parecer contraditório à privação central discutida anteriormente, é fundamental distinguir que a hiperserotoninemia periférica é um fenômeno decorrente da superprodução intestinal pelas células enterocromafins sob estresse inflamatório, enquanto a deficiência de serotonina central decorre do desvio metabólico da IDO1 pela via da quinurenina. Portanto, a modulação microbiótica atua de forma complementar: ao reduzir a inflamação intestinal e o "excesso periférico", o tratamento atenua o desvio da IDO1, favorecendo a restauração da disponibilidade de triptofano para a síntese de serotonina central.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Adicionalmente, certas cepas exercem efeitos metabólicos diretos sobre a recomposição estrutural da barreira intestinal. Espécies como o *Lactiplantibacillus plantarum* demonstraram a capacidade de sintetizar diretamente compostos como o ácido indol-3-láctico, que atua como um ligante endógeno de alta afinidade para os receptores AhR do hospedeiro, promovendo a reestabilização das *tight junctions* e atenuando o dano inflamatório associado aos patógenos (Wang *et al.*, 2023). Contudo, a translação definitiva desses achados clínicos ainda requer cautela devido à acentuada heterogeneidade observada nos desenhos experimentais, que incluem variações substanciais na dosagem, na viabilidade das formulações multi-cepas e no perfil dietético basal dos pacientes (Kotowska *et al.*, 2024).

3.9. Manipulação da microbiota por transplante de microbiota fecal e análise metodológica de viés

Devido às limitações das terapias convencionais de modulação microbiana, o TMF tem emergido como uma intervenção terapêutica com resultados clínicos promissores para o manejo de sintomas sistêmicos no TEA. A técnica visa restaurar a homeostase do microbioma por meio da transferência sistemática de comunidades bacterianas viáveis provenientes de doadores saudáveis (Zhang *et al.*, 2023). Estudos de intervenção clínica sugerem melhorias significativas a curto e médio prazo nos escores de comportamento adaptativo, socialização e nas manifestações gastrointestinais após a realização do transplante, observando-se um aumento na abundância relativa de gêneros bacterianos essenciais para a integridade da barreira, como *Prevotella*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* (Li *et al.*, 2021).

Contudo, a translação dessas evidências clínicas para as diretrizes de manejo médico de rotina requer um escrutínio metodológico rigoroso quanto ao risco de viés das pesquisas publicadas. A aplicação da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) revela que a maioria das investigações clínicas envolvendo TMF em populações autistas apresenta risco de viés sério ou crítico no somatório geral de seus domínios (Camargo, 2025). O principal fator limitante reside na ausência de controle estrito de variáveis de confusão cruciais, com destaque para a ingestão alimentar. A prevalência de seletividade alimentar atinge mais de 70% das crianças com TEA devido a sensibilidades sensoriais específicas (Marí-Bauset *et al.*, 2014). Como a dieta é o principal fator modulador da composição microbiana, a falta de padronização e mensuração longitudinal do consumo de fibras e macronutrientes impede a atribuição isolada dos desfechos benéficos ao procedimento de transplante.

Adicionalmente, cointervenções concomitantes frequentes em populações pediátricas com TEA, como o uso de psicotrópicos, terapias comportamentais intensivas e a suplementação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

prévia com probióticos comerciais, raramente foram isoladas de forma eficaz nos delineamentos experimentais avaliados. A maior parte dos estudos também carece de grupos controle randomizados com uso de placebo ativo, o que enfraquece a robustez estatística dos achados devido ao potencial efeito expectativa por parte dos cuidadores que preenchem as escalas de avaliação indireta (Meyyappan *et al.*, 2020). Desse modo, embora os resultados apontem caminhos terapêuticos valiosos e inovadores, faz-se imperativa a condução de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que incorporem análises dietéticas estruturadas e controle rigoroso de cointervenções para validar cientificamente a aplicabilidade clínica do TMF e as demais terapias no manejo do TEA.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrada do *corpus* de evidências compiladas nesta revisão sustenta hipóteses biológicas plausíveis sobre o papel modulador do eixo intestino-cérebro-imune na fisiopatologia do TEA. Entretanto, é imperativo destacar que a solidez dessas evidências permanece limitada por desafios metodológicos estruturais. A literatura atual é marcada por uma elevada heterogeneidade entre os delineamentos experimentais, frequentemente baseados em amostras reduzidas e em uma predominância de desenhos observacionais ou modelos pré-clínicos, o que restringe a generalização dos achados para a prática clínica.

Embora a caracterização biológica aponte para o impacto da disfunção das *tight junctions* e do extravasamento de endotoxinas na neuroinflamação, a interpretação desses mecanismos enfrenta variáveis de confusão críticas. A variabilidade analítica nas técnicas de sequenciamento e análise do microbioma, somada à falta de padronização na coleta de dados, dificulta a definição de assinaturas microbianas universais. Além disso, a interferência direta do uso de medicamentos psicofarmacológicos e as acentuadas variações dietéticas, decorrentes da seletividade alimentar inerente ao espectro, atuam como fatores de confusão que impedem a atribuição isolada de causalidade aos perfis microbianos observados.

No plano metabólico, a plausibilidade do desvio do triptofano para a via da quinurenina e o consequente desequilíbrio neuroquímico central oferecem subsídios teóricos valiosos, porém ainda carentes de validação por ensaios clínicos robustos e controlados. A complexidade das interações entre o sistema imunológico e o neurodesenvolvimento no TEA exige cautela, uma vez que a translação dos modelos murinos para a biologia humana nem sempre é direta, especialmente diante da escassez de estudos longitudinais que considerem a estratificação farmacológica e nutricional rigorosa dos participantes.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

No plano neuroanatômico e autonômico, evidencia-se que a alteração da homeostase intestinal se encontra estreitamente vinculada à disfunção do SNA, caracterizada por um tônus de hiperatividade simpática associado a um déficit na sinalização parassimpática colinérgica. Essa alteração do tônus autônomo atenua a secreção de peptídeos antimicrobianos pelas células de Paneth e prejudica a transcigose do pIgR para a liberação de IgA secretora no muco luminal, favorecendo o estresse oxidativo e a seleção de bactérias oportunistas. Ademais, a liberação desregulada de neuropeptídeos entéricos pelas células enteroendócrinas altera o transporte osmótico de fluidos no cólon, fornecendo a base fisiológica para a elevada prevalência de distúrbios de motilidade, como a constipação crônica grave.

Por fim, o paradigma emergente do circuito de retroalimentação sugere que a disbiose intestinal pode atuar como uma consequência secundária às preferências alimentares restritivas e à seletividade sensorial inerentes ao TEA, que, uma vez estabelecida, retroalimenta a gravidade dos sintomas comportamentais e gastrointestinais. Embora intervenções bióticas como a suplementação com probióticos, simbióticos e o TMF apresentem potencial para restaurar a diversidade microbiana, fortalecer a barreira epitelial e mitigar o desconforto digestivo a curto e médio prazo, o elevado risco de viés em estudos atuais e a falta de controle sobre variáveis de confusão impedem a atribuição de efeitos curativos sobre os sintomas centrais do espectro.

As direções futuras de pesquisa devem priorizar a condução de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, alicerçados em abordagens multiômicas integrativas e na padronização metodológica do consumo alimentar. A identificação de biomarcadores preditivos de resposta e a caracterização detalhada dos perfis fenotípicos individuais permitirão o desenvolvimento de estratégias de nutrição e modulação microbiana personalizadas, consolidadas como intervenções adjuvantes seguras e eficazes no manejo multidisciplinar do TEA.

REFERÊNCIAS

ALAMOUDI, M. U. *et al.* Comparing the Gut Microbiome in Autism and Preclinical Models: A Systematic Review. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 905841, 2022.

ANACLERIO, F. *et al.* Microbiota and Autism: A Review on Oral and Gut Microbiome Analysis Through 16S rRNA Sequencing. **Biomedicines**, v. 12, n. 12, p. 2686, 2024.

BEOPOULOS, A. *et al.* Autonomic Nervous System Neuroanatomical Alterations Could Provoke and Maintain Gastrointestinal Dysbiosis in Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Microbiome-Host Interaction Mechanistic Hypothesis. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 65, 2021.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BRALTEN, J. *et al.* Autism spectrum disorders and autistic traits share genetics and biology. **Molecular Psychiatry**, v. 23, n. 5, p. 1205-1212, 2017.

CAMARGO, L. O. S. A microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro no transtorno do espectro autista (TEA): uma revisão integrativa. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 74, p. e20240044, 2025.

CAMPOS-RODRIGUEZ, R. *et al.* Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 7, p. 86, 2013.

CARPITA, B. *et al.* Microbiota, Immune System and Autism Spectrum Disorders: An Integrative Model towards Novel Treatment Options. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 31, p. 5119-5136, 2020.

CHENG, Y. *et al.* The Gut Microbiota–Tryptophan–Brain Axis in Autism Spectrum Disorder: A New Frontier for Probiotic Intervention. **Microorganisms**, v. 14, n. 2, p. 312, 2026.

COOK, J. *et al.* Camouflaging in autism: A systematic review. **Clinical Psychology Review**, v. 89, p. 102080, 2021.

DARGENIO, V. N. *et al.* Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota-Gut-Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder. **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1620, 2023.

DE SALES-MILLÁN, A. *et al.* Microbiome-Gut-Mucosal-Immune-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology. **Behavioral Sciences**, v. 13, n. 7, p. 548, 2023.

DI VINCENZO, F. *et al.* Gut Microbiota, Intestinal Permeability, and Systemic Inflammation: A Narrative Review. **Internal and Emergency Medicine**, v. 19, n. 2, p. 275-293, 2024.

DZIEDZIAK, M. *et al.* Gut Microbiota in Psychiatric and Neurological Disorders: Current Insights and Therapeutic Implications. **Biomedicines**, v. 13, n. 9, p. 2104, 2025.

FARZI, A.; FRÖHLICH, E. E.; HOLZER, P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 5-22, 2018.

GONZALEZ-SANTANA, A.; DIAZ HEIJTZ, R. Bacterial Peptidoglycans from Microbiota in Neurodevelopment and Behavior. **Trends in Molecular Medicine**, v. 26, n. 8, p. 729-743, 2020.

HO, L. K. H. *et al.* Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: A systematic review. **Gut Pathogens**, v. 12, n. 1, p. 6, 2020.

INDIKA, N.-L. R. *et al.* Sulfur Amino Acid Metabolism and Related Metabotypes of Autism Spectrum Disorder: A Review of Biochemical Evidence for a Hypothesis. **Biochimie**, v. 184, p. 143-157, 2021.

JANG, S. H. *et al.* The Brain–Gut–Microbiome Axis in Psychiatry. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7122, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

KELLER, R. *et al.* Autism in adulthood: clinical and demographic characteristics of a cohort of five hundred persons with autism analyzed by a novel multistep network model. **Brain Sciences**, v. 10, n. 7, p. 416, 2020.

KOTOWSKA, M. *et al.* The impact of probiotics on core symptoms of autism — a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 63, p. 893-902, 2024.

LAUNAY, J. M. *et al.* Impact of IDO activation and kynurenine pathway alterations on hyperserotonemia, NAD+ production and AhR activation in autism spectrum disorder. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 380, 2023.

LI, N. *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**, v. 11, p. 759435, 2021.

MADRA, M.; RINGEL, R.; MARGOLIS, K. G. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 501-513, 2020.

MAENNER, M. J. *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. **MMWR Surveill Summ**, v. 72, n. SS-2, p. 1–14, 2023.

MARÍ-BAUSET, S. *et al.* Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review. **Journal of Child Neurology**, v. 29, n. 11, p. 1554-1561, 2014.

MEYYAPPAN, A. *et al.* Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. **BMC Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 299, 2020.

MŁYNARSKA, E. *et al.* The Gut-Brain-Microbiota Connection and Its Role in Autism Spectrum Disorders. **Nutrients**, v. 17, n. 7, p. 1135, 2025.

PANTAZI, A. C. *et al.* Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. **Nutrients**, v. 15, n. 16, p. 3647, 2023.

PERNOMIAN, L.; DUARTE-SILVA, M.; CARDOSO, C. R. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacterial sensing receptor. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 59, n. 3, p. 382-390, 2020.

PURICELLI, C. *et al.* The gut-brain-immune axis in autism spectrum disorders: a state-of-art report. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 755171, 2022.

ROBINSON-AGRAMONTE, M. d. l. A. *et al.* Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know about It? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3033, 2022.

SAUER, A. K. *et al.* Altered Intestinal Morphology and Microbiota Composition in the Autism Spectrum Disorders Associated SHANK3 Mouse Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 2134, 2019.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SGRITTA, M. *et al.* Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. **Neuron**, v. 101, n. 2, p. 246-259, 2019.

TANIYA, M. A. *et al.* Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 915701, 2022.

THAN, U. T. T. *et al.* Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 22587, 2023.

TOADER, C. *et al.* Mind, Mood and Microbiota—Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 6, p. 3340, 2024.

TOMIZAWA, Y. *et al.* Effects of Psychotropics on the Microbiome in Patients with Depression and Anxiety: Considerations in a Naturalistic Clinical Setting. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 97-107, 2020.

WANG, A. *et al.* Indole-3-lactic acid, a tryptophan metabolite of Lactiplantibacillus plantarum DPUL-S164, ameliorated intestinal barrier damage by activating AhR and Nrf2 signaling pathways. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 47, p. 18792-18801, 2023.

WANG, Y. *et al.* Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. **Pharmacological Research**, v. 157, p. 104784, 2020.

YAP, C. X. *et al.* Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. **Cell**, v. 184, n. 24, p. 5916-5931, 2021.

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

ZHANG, J. *et al.* Effect of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: A systematic review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1123658, 2023.

ZHANG, T. *et al.* Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 8, p. e1910236, 2019.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.