

MECANISMOS NEUROIMUNOLÓGICOS MEDIADOS PELA MICROBIOTA INTESTINAL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Delta Cristina Caetano Medeiros Mossa¹; Islandia Maria Rodrigues Silva²; Karina Lino Anadao³; Nayara Ferreira Ricardo⁴; Ednalva Umbelino⁵; Monique Lemos da Silva⁶; Barbara Priscila Alves de Souza⁷; Gabrielle Oliveira da Silva⁸; Ana Paula Lopes Venancio Lima⁹; Denise Mary Costa de Oliveira¹⁰

rian.silva@ufpe.br

Área Temática: Temas Livres em Ciências da Saúde

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) tem sido associado a alterações imunológicas, gastrointestinais e neurocomportamentais. Evidências recentes sugerem que a microbiota intestinal pode influenciar esses processos por meio do eixo intestino-cérebro. **Objetivo:** Elucidar a relação entre o eixo-intestino-cérebro no TEA. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa. **Resultados e Discussão:** Modelos animais germ-free apresentaram melhora de fenótipos comportamentais e redução de neuroinflamação, indicando papel imunomodulador da microbiota. Em crianças com TEA, alterações microbianas específicas correlacionaram-se com dor abdominal, citocinas pró-inflamatórias e metabólitos serotoninérgicos. A exposição pré-natal ao AVP induziu disbiose, neuroinflamação e comportamentos semelhantes ao TEA associados à redução de AGCC. Além disso, perfis microbianos distintos e aumento de LBP sugeriram permeabilidade intestinal e ativação imune em um subgrupo de TEA/TDAH. **Conclusão:** A disbiose intestinal, a neuroinflamação e a ruptura da barreira intestinal podem contribuir para fenótipos do TEA via mecanismos imunometabólicos. Ainda, emergem potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos, porém a heterogeneidade clínica exige mais estudos.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Transtorno do Espectro Autista; Sistema Imunológico

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição caracterizada por déficits sociais, padrões comportamentais repetitivos e alterações sensoriais, cuja etiologia envolve a interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Nos últimos anos, a microbiota intestinal emergiu como um componente-chave na compreensão desses mecanismos. Nesse contexto, o presente estudo objetiva investigar a relação entre microbiota, inflamação mucosal e sinais sistêmicos em indivíduos com TEA e elucidar potenciais mecanismos patofisiológicos.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma Revisão Integrativa de Literatura, sendo a pergunta norteadora: “*Como a flora intestinal modula os mecanismos neuroimunológicos no Transtorno do Espectro Autista?*”. Para responder a pergunta pesquisou-se nas bases: Scielo, Science Direct, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando as palavras-chave: “*Autism Spectrum*

Disorder"; "*Gut Microbiota*"; "*Microbiome*" combinados com o operador booleano "*AND*". Em Janeiro de 2026 ocorreu a coleta de dados, com critérios de inclusão: estudos completos com acesso livre, com tema proposto, em português, inglês e espanhol com 10 anos de publicação (2015 a 2025). Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e de revisão e fora da temática. Foram encontrados 1.044 artigos antes de serem submetidos aos critérios de inclusão/exclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aproveitou-se, para o estudo, seis artigos. Em camundongos BTBR, a ausência de microbiota intestinal (germ-free) atenuou múltiplos fenótipos comportamentais do autismo (prejuízo de sociabilidade, memória social, ansiedade, hiperlocomoção e comportamentos repetitivos (com menor ativação neuronal na amígdala e hipocampo). Paralelamente, os BTBR apresentaram inflamação sistêmica e desregulação imune intestinal, com maior frequência de células T CD4⁺ inflamatórias, menos células T-reguladoras (Tregs) e menor produção de IL-10. A eliminação da microbiota remodelou o compartimento neuroimune, diminuindo populações de células T inflamatórias e seus produtos citocínicos. A depleção de células T CD4⁺ reproduziu o efeito germ-free, normalizando atividade microglial e comportamentos associados ao TEA, demonstrando um mecanismo dependente de imunidade adaptativa (Park, 2025).

Luna *et al.* (2016) identificaram que crianças com TEA e distúrbios gastrointestinais apresentaram um aumento significativo de Clostridiales associados à mucosa intestinal e redução de gêneros como *Dorea*, *Blautia* e *Sutterella*. A presença de dor abdominal estratificou um subgrupo em que espécies microbianas se correlacionaram positivamente com citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1, IL-17A e IFN- γ). Biópsias de mucosa de crianças com TEA exibiram níveis mais altos de IL-6 e triptofano, enquanto metabólitos serotoninérgicos encontravam-se aumentados em pacientes com distúrbios gastrointestinais funcionais. Ainda, citocinas inflamatórias mostraram correlação significativa com Clostridiales previamente associados ao TEA, assim como com triptofano e serotonina, caracterizando um perfil microbiano-neuroimune distinto em TEA com distúrbios gastrointestinais funcionais.

A exposição pré-natal ao ácido valpróico (AVP) induziu na prole disbiose intestinal com redução da diversidade alfa e de táxons produtores ácidos graxos de cadeia curta (*Clostridia*, *Lachnospiraceae*) e aumento de *Bacteroidia* e *Enterobacteriaceae*, concomitantes a comportamentos semelhantes ao TEA, (déficits sociais, aumento de comportamentos

repetitivos, ansiedade e prejuízo cognitivo). Paralelamente, observou-se neuroinflamação com elevação de IL-1 β , IL-6, TNF- α e ativação microglial, além de estresse oxidativo evidenciado por diminuição de GSH e SOD e aumento de MDA e NO. A disbiose correlaciona-se aos prejuízos comportamentais, sugerindo que a interrupção microbiana e o esgotamento de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) atuam como mediadores do eixo intestino-cérebro, contribuindo para toxicidade neurodesenvolvimental induzida por AVP (Wu, 2025).

Além disso, o AVP durante a gestação resultou em um estado neuroinflamatório evidente, com aumento significativo das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de hiperativação microglial e redução dos marcadores antioxidantes GSH e SOD, sendo associados a déficits sociais, maiores comportamentos repetitivos e prejuízo de memória espacial. Paralelamente, observou-se disbiose intestinal caracterizada por diminuição de táxons produtores de AGCC (como *Oscillibacter*), enriquecimento de clostrídios e reconstrução funcional microbiana sugestiva de metabolismo de carboidratos comprometido e aumento de vias neurotóxicas (Liu, 2025).

Kong *et al.* (2019) identificaram marcadores microbianas distintos tanto no microbioma intestinal quanto no salivar de indivíduos com TEA em comparação com controles neurotípicos pareados, com enriquecimento diferencial de diversos táxons associados à inflamação, imunidade mucosal e distúrbios gastrointestinais. Foi constatado correlação entre os microbiomas oral e intestinal, sugerindo comunicação bidirecional entre esses nichos. Alguns táxons diferencialmente enriquecidos demonstraram potencial como marcadores para discriminação diagnóstica de TEA, enquanto análises estratificadas indicaram que perfis microbianos específicos se associaram a fenótipos clínicos comórbidos (alergias, queixas gastrointestinais e padrões alimentares atípicos).

Adicionalmente, Bundgaard-Nielsen *et al.* (2023) revelaram que crianças e adolescentes com TDAH, TEA ou TDAH/TEA comórbido apresentaram perfis microbianos altamente semelhantes entre si, com diversidade alfa e beta diferenciadas em relação aos controles não relacionados, mas mais próximas dos irmãos. Um subgrupo de participantes com TDAH e TEA exibiu aumento significativo da proteína ligadora de LPS (LBP) no plasma, acompanhado de correlação positiva com citocinas pró-inflamatórias (IL-8, IL-12 e IL-13), sugerindo permeabilidade intestinal aumentada e ativação imunológica sistêmica. Esses achados indicam que a disbiose intestinal, a disfunção da barreira epitelial e a desregulação imune podem estar

presentes em um subconjunto de indivíduos afetados, constituindo potenciais vias biológicas comuns entre TDAH e TEA.

4 CONCLUSÃO

Sustenta-se o papel da microbiota intestinal como moduladora crítica do eixo intestino-imune-cérebro no TEA, demonstrando que alterações microbianas, inflamação de mucosas, permeabilidade intestinal, desregulação imunológica e redução de produtores de AGCC convergem para neuroinflamação, estresse oxidativo e prejuízos comportamentais em modelos animais e humanos. No entanto, as evidências atuais permanecem limitadas por amostras pequenas, heterogeneidade clínica, falta de padronização metodológica, ausência de análises longitudinais, carência de modelos translacionais e escassez de estudos que integrem microbioma, metabolismo, imunidade e neurocomportamento de forma simultânea.

Futuras pesquisas devem priorizar coortes maiores e bem estratificadas, inclusão de controles pareados, integração multiômica, identificação de biomarcadores microbianos com valor diagnóstico ou prognóstico, além de intervenções terapêuticas baseadas em modulação microbiana (probióticos, prebióticos, pós-bióticos) que possam esclarecer se a manipulação ecológica do microbioma é capaz de mitigar sintomas centrais e comorbidades gastro-imunológicas no TEA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Park, J., Sim, M., Lee, C., Park, H., Lee, J., Choi, S., Byun, S., Ko, H., Lee, H., Kim, S., Noh, J., Park, G., Lee, S., Kim, T., & Im, S. (2025). A microbiota intestinal e as células T CD4⁺ residentes no cérebro moldam os resultados comportamentais no transtorno do espectro autista. *Nature Communications*, 16. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61544-0>.
- Luna, R., Oezguen, N., Balderas, M., Venkatachalam, A., Runge, J., Versalovic, J., Veenstra-VanderWeele, J., Anderson, G., Savidge, T., & Williams, K. (2016). Assinaturas Distintas Do Microbioma-Neuroimuna Se Correlacionam Com Dor Abdominal Funcional Em Crianças Com Transtorno Do Espectro Do Autismo. *Gastroenterologia e Hepatologia Celular e Molecular*, 3, 218 - 230. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.11.008>.
- Wu, C., Li, X., Wang, H., & Liu, Z. (2025). Diversidade microbiana intestinal alterada e depleção de tóxicos produtores de SCFA associados a fenótipos semelhantes ao TEA em um modelo de rato VPA pré-natal. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, 26. <https://doi.org/10.3390/ijms26188931>.
- Liu, Z., Wu, C., Sun, Z., Lin, Z., Sun, Y., Amjad, N., Majid, M., Basnet, R., & Li, Z. (2025). A remodelação da microbiota intestinal exacerba a neuroinflamação e a disfunção cognitiva através do eixo microbiota-intestinal-cérebro em ratos C57BL/6 pré-natal expostos ao VPA. *Fronteiras na Imunologia*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1633680>.
- Kong, X., Liu, J., Çetinbas, M., Sadreyev, R., Koh, M., Huang, H., Adeseye, A., He, P., Zhu, J., Russell, H., Hobbie, C., Liu, K., & Onderdonk, A. (2019) (em inglês). Evidência nova e preliminar sobre microbiota oral e intestinal alterada em indivíduos com transtorno do espectro do autismo (TEA): implicações para o diagnóstico de TEA e a subtipagem com base em biomarcadores microbianos. *Nutrients*, 11. <https://doi.org/10.3390/nu11092128>.

Bundgaard-Nielsen, C., Lauritsen, M., Knudsen, J., Rold, L., Larsen, M., Hindersson, P., Villadsen, A., Leutscher, P., Hagstrøm, S., Nyegaard, M., & Sørensen, S. (2023). Children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder share distinct microbiota compositions. *Gut Microbes*, 15. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2211923>.