



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**LAURA MAGALHÃES GUITZEL**

**CARACTERIZAÇÃO DE FENÓTIPO DE AUTISMO ASSOCIADO A  
SINTOMAS DO TRATO GASTROINTESTINAL**

**Salvador - Bahia**  
**2023**

**LAURA MAGALHÃES GUITZEL**

**CARACTERIZAÇÃO DE FENÓTIPO DE AUTISMO ASSOCIADO A  
SINTOMAS DO TRATO GASTROINTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Prof.<sup>a</sup> Milena Pereira Pondé.

**Salvador - Bahia  
2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Mauricio e Manuela, por me incentivarem e apoiarem em todos os meus projetos e por me ensinarem tanto sobre o amor, dedicação, empatia e disciplina. Vocês são minha maior inspiração como médicos e como pessoas.

À minha irmã, Júlia, meu exemplo e minha companheira de vida, por me guiar e ensinar tanto. Te amo sempre.

À Guilherme, meu confidente e parceiro, por toda paciência, suporte e amor.

À minha orientadora, Dra. Milena Pondé, por todo apoio na construção desse trabalho e por ter aberto tantas oportunidades para mim, me inserindo no grupo LABIRINTO.

À minha professora de Metodologia da Pesquisa, prof.<sup>a</sup> Carolina Aguiar, por toda ajuda, cuidado e atenção ao longo da construção desse trabalho.

Ao meu grupo do saudade diária, as meninas com quem compartilhei todas as conquistas, ansiedades, frustrações e surtos envolvendo esse projeto. Vocês foram meus grandes presentes da faculdade. Obrigada por estarem sempre ao meu lado.

À EBSMP, por ter sido mais do que aquilo que um dia sonhei e por ter proporcionado a realização desse trabalho.

E, finalmente, um agradecimento especial à Deus e minha Santa Dulce, por guiarem meu caminho com muita luz e colocarem nele pessoas especiais com quem tenho a oportunidade de aprender e crescer tanto.

## RESUMO

**Introdução:** O Autismo consiste em um dos distúrbios do comportamento mais comuns na infância e é caracterizado por déficits na interação e comunicação social, além de estereotípias e restrições de interesses. Ainda, está associado a outras manifestações, entre elas, alterações gastrointestinais (constipação, diarreia crônica, DRGE, intolerâncias alimentares...). Essas alterações impactam o físico de indivíduos com TEA e podem exacerbar ou simular os sintomas típicos do espectro, piorando sua sociabilidade, déficit na linguagem e repetições. Assim, o objetivo desse trabalho foi estimar prevalência, distribuição e identificar quais sintomas centrais e associados melhor predizem a presença de sintomas gastrointestinais em pessoas com autismo. **Métodos:** trata-se de um estudo individuado, observacional, transversal e descritivo, utilizando dados primários do grupo Laboratório Interdisciplinar de pesquisa em Autismo (LABIRINTO), para analisar as características clínicas de indivíduos com TEA e sintomas gastrointestinais. A população base do estudo é constituída por crianças (2 a 13 anos), adolescentes (14 a 18 anos) e adultos (maiores que 18 anos) selecionadas entre as escolas municipais do município de Salvador **Resultados:** a amostra do estudo foi composta por 125 pacientes sendo que, dentre eles 64% tinham diagnóstico de autismo e 36% apresentaram alterações gastrointestinais. Não foi possível estabelecer uma relação entre os fenótipos de autismo e os sintomas intestinais. Já entre os sintomas centrais e associados, apenas a cognição mostrou resultado estatisticamente significativo ( $p = 0,01$ ). **Conclusão:** os achados sugerem que a presença de sintomas gastrointestinais não tem associação direta com os diferentes graus de autismo. Ainda, apesar da literatura sugerir uma associação entre os sintomas centrais e associados do TEA com sintomas do TGI, apenas a cognição se mostrou um fator preditor para a presença desses sintomas.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista, Gastroenteropatias, Fenótipo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Autism is one of the most common behavior disorders in childhood and is characterized by deficits in social interaction and communication, as well as stereotypies and restricted interests. Furthermore, it is associated with other manifestations, including gastrointestinal alterations (constipation, chronic diarrhea, GERD, food intolerances, etc.). These alterations impact the physical well-being of individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD) and can exacerbate or mimic the typical symptoms of the spectrum, worsening their sociability, language deficits, and repetitions. Thus, the aim of this study was to estimate the prevalence, distribution, and identify which core and associated symptoms best predict the presence of gastrointestinal symptoms in individuals with autism. **Methods:** This is an individualized, observational, cross-sectional, and descriptive study using primary data from the Interdisciplinary Autism Research Laboratory group (LABIRINTO) to analyze the clinical characteristics of individuals with ASD and gastrointestinal symptoms. The study population consists of children (2 to 13 years old), adolescents (14 to 18 years old), and adults (over 18 years old) selected from municipal schools in the city of Salvador. **Results:** The study sample consisted of 125 patients, of whom 64% had a diagnosis of autism, and 36% had gastrointestinal alterations. It was not possible to establish a relationship between autism phenotypes and intestinal symptoms. However, among core and associated symptoms, only cognition showed statistically significant results ( $p = 0.01$ ). **Conclusion:** The findings suggest that the presence of gastrointestinal symptoms is not directly associated with different degrees of autism. Furthermore, despite the literature suggesting an association between core and associated symptoms of ASD and gastrointestinal symptoms, only cognition was found to be a predictor for the presence of these symptoms.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder, Gastrointestinal Diseases, Phenotype

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1. Objetivo geral</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2. Objetivos específicos</b> .....	<b>9</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>10</b>
O Transtorno do Espectro do Autismo .....	<b>10</b>
Presença de sintomas gastrointestinais em indivíduos com TEA .....	<b>12</b>
<b>4. MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
<b>4.1. Desenho de estudo</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2. Local e período de estudo</b> .....	<b>14</b>
<b>4.3. População alvo</b> .....	<b>14</b>
<b>4.4. Procedimento de avaliação</b> .....	<b>15</b>
<b>4.5. Variáveis</b> .....	<b>17</b>
<b>4.6. Análise de dados</b> .....	<b>18</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
Tabela 1: Caracterização clínica da amostra estudada. (N = 125). Brasil, 2022. ....	<b>19</b>
Tabela 2: Associação entre gravidade do autismo e a presença de sintomas gastrointestinais. (N = 125). Brasil, 2022. ....	<b>20</b>
Tabela 3: Associação entre os aspectos clínicos relacionados aos sintomas centrais e aos sintomas associados e a presença de sintomas. (N=125). Brasil, 2022 .....	<b>21</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>25</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) consiste em um dos distúrbios comportamentais mais comuns na infância, afetando diversas esferas do neurodesenvolvimento (1). Ele é caracterizado por um déficit na comunicação e interação social, associado a padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados, podendo apresentar um repertório restrito de interesses e atividades, além de diferentes níveis de gravidade em cada indivíduo (2). Sua causa ainda não é muito bem estabelecida, mas acredita-se que seja resultado de interações entre múltiplas variantes genéticas e influências ambientais, sendo uso de substâncias e exposição a agentes químicos na gravidez, prematuridade, baixo peso ao nascer, infecções maternas e idade avançada dos pais alguns dos fatores de risco (3).

Além de impactos no desenvolvimento, indivíduos com TEA também estão mais propensos a apresentar outras manifestações, como distúrbios neurológicos, respiratórios, urinários, do sono e gastrointestinais (2). Em relação ao último, seu percentual de prevalência varia muito em relação a cada estudo. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), – agência dos Estados Unidos – em publicação de 2020, um em cada 54 indivíduos apresenta TEA. Dentre eles, o percentual de sintomas do trato gastrointestinal varia entre 9 e 91%, o que apesar da grande amplitude, demonstra também uma alta prevalência (4).

Os sintomas gastrointestinais mais comuns incluem constipação e diarreia crônica, doença do refluxo gastroesofágico, náuseas, vômitos e intolerância alimentar (5). Alterações das bactérias do intestino são a principal suspeita etiológica para esses sintomas. Tendo isso em vista, estudos mostraram que probióticos podem produzir e/ou modular neurotransmissores que agem no eixo cérebro-intestino, alterando funções cerebrais e até mesmo comportamentos (6,7). Aversão a cores, texturas, cheiros e características das comidas também dificultam a alimentação e afetam na qualidade da dieta, deficiências nutricionais e na composição da microbiota intestinal (3).

As manifestações gastrointestinais não apenas causam problemas físicos para o paciente, como também podem simular ou exacerbar os sintomas típicos do espectro autista, piorando sua sociabilidade, o déficit na linguagem e a repetição de movimentos e falas (4). Estudo prévio indica que um dos aspectos associados à hiperatividade em crianças com autismo é a referência dos pais à presença de sintomas gastrointestinais nessas crianças (1). Portanto, esse trabalho se propõe a ampliar a investigação, buscando estimar a prevalência dos sintomas gastrointestinais em pacientes com TEA em diferentes

faixas etárias, analisando quais sintomas centrais e associados que predizem sintomatologia gastrointestinal.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Identificar fatores de predição para a presença de sintomas gastrointestinais em pessoas com TEA.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Estimar a prevalência de sintomas gastrointestinais em pessoas com TEA;
- Estimar a distribuição de sintomas gastrointestinais segundo a gravidade do TEA;
- Identificar quais sintomas centrais e associados em pessoas com TEA melhor predizem a presença de sintomas gastrointestinais em pessoas com autismo.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **O Transtorno do Espectro do Autismo**

Autismo, palavra do grego, *autós*, que significa “de si mesmo”. Foi utilizada pela primeira vez, pelo médico suíço Eugene Bleuler em 1911, para descrever uma “fuga da realidade e o retraimento do interior dos pacientes acometidos de esquizofrenia. Entretanto, foi Léo Kanner, psiquiatra austríaco, o pioneiro na observação de crianças internadas por comportamentos atípicos, apresentando inabilidade nas relações interpessoais, atraso na aquisição da fala e dificuldades motoras. Ele enxergava o autismo infantil como um problema da esquizofrenia, englobada nos problemas de conduta (8).

Com a evolução e aprofundamento dos estudos, o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) passou a ser visto como um grupo heterogêneo de distúrbios do neurodesenvolvimento. Ele é caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados e restrições de interesses e atividades (9). Essas manifestações acarretam prejuízos no funcionamento pessoal, social, acadêmico ou profissional do indivíduo e, frequentemente, estão associadas a outros distúrbios do neurodesenvolvimento, como déficit de atenção/hiperatividade e transtornos de aprendizagem (10).

A incidência do Transtorno do Espectro Autista tem se mostrado crescente nos últimos anos. Dados de 2019/2020 analisados por um estudo publicado pelo JAMA pediatrics nos Estados Unidos demonstrou 1 autista a cada 30 crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos (11). Esse número é 32% maior do que a última pesquisa publicada em 2021, utilizando dados de 2018, pelo CDC (Center for Disease Control and Prevention), a qual mostrou uma proporção de 1 em 44 indivíduos (12). Essa incidência é ainda maior no sexo masculino (4:1) e não foi encontrada uma preferência por raça/cor (12–14).

A etiologia do TEA ainda não é bem esclarecida. Acredita-se que seja resultado da associação multifatorial de fatores genéticos complexos, com alto grau de herdabilidade, e fatores ambientais, como idade dos pais, que pode contribuir para aumento do risco de mutações genéticas, infecções maternas, e exposição a substâncias químicas (3). A alimentação materna durante a gravidez, com o uso de ácido fólico e zinco também são fatores que interferem no aumento da probabilidade do TEA, uma vez que os micros e macronutrientes ingeridos de forma adequada são essenciais para o correto desenvolvimento do sistema nervoso infantil (15).

As alterações decorrentes do Autismo estão presentes desde o início do desenvolvimento, podendo aparecer ainda nos primeiros meses de vida, sendo percebido,

por exemplo, pela ausência do sorriso social e a dificuldade em fazer e manter o contato visual. Os sintomas podem ser notados pelos pais ou quando a criança passa a frequentar creches e escolas. Entretanto, muitos sintomas se modificam ao longo da vida, uma vez que habilidades sociais são aprendidas (16). De forma geral, o TEA pode acarretar uma dificuldade da linguagem verbal, podendo apresentar ecolalia, associada a uma comunicação precária em gestos. Também pode ocasionar brincadeiras e manipulação de objetos de maneira repetitiva e estereotipada, além de afetar a capacidade de abstração e criatividade. Não apenas, obsessão, compulsão, autolesão e alterações sensoriais, como hipersensibilidade a sons e aversão a diferentes texturas, podem fazer parte do quadro desse transtorno (17).

O déficit nas habilidades sociais costuma ser a principal esfera afetada pelo Transtorno do Espectro do Autismo. Estudos sugerem que indivíduos com autismo apresentam dificuldade para interagir de forma recíproca devido a uma redução na capacidade de se envolver com outras pessoas e se orientar em relação aos estímulos sociais (18). Não conseguir acompanhar o olhar, a ausência do sorriso como forma de busca e aproximação e a dificuldade de compreender a emoção do outro são alguns fatores que colaboram para a deficiência nas interações sociais (17).

Ainda não existe um marcador biológico ou exame que possa ser realizado para definir o diagnóstico de Autismo. Assim, ele é realizado de forma clínica, existindo muitas diretrizes para auxílio. O mais utilizado é o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). (2) É um documento criado pela Associação Americana de Psiquiatria e, atualmente, se encontra em sua 5ª edição. Avalia-se a presença de déficits na comunicação social e interação social em múltiplos contextos, levando em conta a história prévia (Critério A) e padrões restritos e repetitivos de interesses, comportamentos ou atividades (Critério B). Também deve ser classificada a gravidade dos sintomas, uma vez que as manifestações variam de acordo com a condição de cada indivíduo, do quanto o transtorno o afeta, seu nível de desenvolvimento e sua idade cronológica. (10)

Esse diagnóstico pode ser realizado por profissionais da saúde de diversas áreas, como psiquiatras, pediatras ou psicólogos, sendo um trabalho multidisciplinar o ideal. Deve ser realizada atividades com o indivíduo, observando seu comportamento e descobrindo sua história pregressa. Para isso, são utilizados questionários que avaliam o comportamento social e comunicativo, como o STAT (Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children), o ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) e a Escala Labirinto (2). Um dos aspectos mais desafiadores para o reconhecimento do TEA

consiste na grande heterogeneidade das características de cada indivíduo, resultando em uma variedade de fenótipos (17).

As habilidades comunicativas e sociais são essenciais para que o indivíduo consiga se adaptar no ambiente, interagir adequadamente com outros e construir relações interpessoais (9). Assim, muitas vezes, faz-se necessário que sejam feitas intervenções para um melhor cuidado de pacientes com TEA. Ela envolve tanto a família, quanto profissionais da área da saúde e educadores. Deve ser trabalhado, de forma individualizada, a capacidade comunicativa, terapias comportamentais, as habilidades acadêmicas, além do treinamento dos pais e irmãos (15).

### **Presença de sintomas gastrointestinais em indivíduos com TEA**

Além de ser um distúrbio do neurodesenvolvimento, afetando as habilidades comunicativas e sociais, o TEA também está associado a um aumento da prevalência de outras comorbidades, sendo problemas gastrointestinais umas das condições médicas mais comuns (19). Essa prevalência varia entre 9% a 90%, um valor consideravelmente mais alto quando comparados com indivíduos neurotípicos (5). Os sintomas mais encontrados incluem diarreia, constipação e dor abdominal, apresentando um significativo impacto na qualidade de vida desses pacientes. Acredita-se que uma alteração na microbiota intestinal seja a principal causa para essas manifestações (20).

A microbiota intestinal compreende o conjunto de microrganismos que compõem o trato gastrointestinal (TGI) e desempenha papel fundamental na metabolização de nutrientes e minerais, no fortalecimento do sistema imunológico, na manutenção da barreira epitelial e na produção de serotonina e outros componentes do sistema nervoso (21). Alterações nesse sistema podem, não apenas desencadear os sintomas gastrointestinais em indivíduos com TEA, como também estar relacionados com o desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos (13). Os hábitos e restrições alimentares presentes em grande parte da população com o espectro constituem a principal suspeita para essa alteração. Aversão a cores, texturas, cheiros e outras características dos alimentos afeta a qualidade nutricional da dieta e composição bacteriana intestinal, modificando o eixo cérebro-intestino e contribuindo para a exacerbação dos sintomas comportamentais do TEA (3).

A relação da microbiota intestinal com os sintomas do Autismo passou a ser investigada após relatos de diarreia crônica com o uso de antibióticos para tratamento de otite média crônica em indivíduos com TEA, seguida de uma piora das habilidades sociais e da linguagem (19). Com o avanço das pesquisas, houve um aprofundamento em relação

à comunicação do eixo cérebro-intestino, que se dá através de vias neurais, metabólicas, hormonais e imunes. Esse eixo é capaz de modular o metabolismo e o comportamento a partir da regulação da homeostasia do apetite e da energia, da resposta ao estresse, atitudes e emoções, da memória e aprendizado e da resposta a dor (3). Ainda, estudos mostraram que probióticos são responsáveis por produzir e modular neurotransmissores que agem no eixo em questão, sendo capazes de alterar funções cerebrais e comportamentais (6,7).

A microbiota intestinal também contribui na formação do sistema imune e na integralidade do epitélio do TGI, sendo uma alteração nesses microrganismos capaz de ocasionar um aumento da permeabilidade (14). Isso permite que citocinas pró-inflamatórias consigam chegar à circulação sanguínea e no encéfalo, induzindo respostas que exacerbem os sintomas do Autismo (20). Simultaneamente, o eixo cérebro-intestino, através do nervo vago e do eixo glandular hipotálamo-hipófise-adrenal, influencia os quimio e mecanorreceptores nas vilosidades das mucosas e nos níveis sistêmicos de cortisol, prejudicando o estado inflamatório e, conseqüentemente, a comunicação e sociabilidade dos indivíduos. Em consonância, estudos com animais modelos observaram que uma mudança na atividade do sistema nervoso autônomo, como a ansiedade e o estresse, desempenha papel fundamental na patogênese do aumento da permeabilidade do epitélio intestinal, encontrado na população com TEA (3).

Como consequência dessas alterações cerebrais, pessoas com TEA e que apresentam sintomas do trato gastrointestinal, como constipação, diarreia, refluxo gastroesofágico, flatulência e dor abdominal, também apresentam mais irritabilidade, hiperatividade, movimentos repetitivos e estereotipados, autolesão e prejuízos na sociabilidade (5). Estudo prévio indica que um dos aspectos associados à hiperatividade em crianças com autismo é a referência dos pais à presença de sintomas gastrointestinais nessas crianças (1). A exacerbação dos sintomas do autismo é ainda mais prevalente em indivíduos não verbais, podendo negligenciadas como um problema comportamental e não como uma condição médica, uma vez que não conseguem comunicar efetivamente o que estão sentindo e expressar seu desconforto (4).

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Desenho de estudo

Trata-se de um estudo individuado do tipo observacional, transversal e descritivo, utilizando dados primários e de caráter clínico do grupo de pesquisa LABIRINTO (Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo). Esse grupo tem como objetivo realizar pesquisas clínicas, epidemiológicas e básicas na área dos transtornos de neurodesenvolvimento, especificamente, do transtorno do espectro do autismo.

### 4.2. Local e período de estudo

O estudo foi realizado no Laboratório Interdisciplinar de pesquisa em Autismo (LABIRINTO) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/Ba, em consultórios privados e escola municipal. A coleta de dados teve início no ano de 2014 e continua até a presente data.

### 4.3. População alvo

A população base do estudo é constituída por crianças (2 a 13 anos), adolescentes (14 a 18 anos) e adultos (maiores que 18 anos) selecionadas entre uma escola municipal do município de Salvador, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e dos centros de pesquisa colaboradores.

Os participantes da escola municipal parceira do estudo foram selecionados através de convite direto aos pais na escola. Nos centros colaboradores, foram incluídos os prontuários dos pacientes com diagnóstico de desenvolvimento atípico ou transtorno mental encaminhados pelos pesquisadores colaboradores.

**Critérios de inclusão:** todos os pacientes da população alvo.

**Critérios de exclusão:** pacientes que não aceitaram participar da pesquisa ou pacientes que tivesse dados incompletos nos prontuários eletrônicos.

**Período de avaliação:** serão utilizados os dados coletados desde fevereiro de 2014 a novembro de 2022.

Procedimento ético: os dados desse estudo foram retirados da pesquisa “*Fenótipos de autismo e sintomas de ansiedade e depressão nos pais*” aprovado pelo parecer 551.381 da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 12/03/2014 e da pesquisa *Projeto para construção e validação de instrumento para avaliação diagnóstica de pessoas com transtorno do espectro do autismo* aprovado pelo parecer 3.119.402 da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 23/01/2019.

#### **4.4. Procedimento de avaliação**

A Escala LABIRINTO para Diagnóstico de Autismo foi aplicada a todos os sujeitos da pesquisa. É composta por um guia de atividades estruturadas a serem realizadas com a criança, que dura em média 40 a 60 minutos. Nessa avaliação são utilizados brinquedos ou jogos específicos, descritos no instrumento, para a avaliação das dimensões sintomáticas contempladas na escala. Após a interação do examinador com o paciente, os itens da escala devem ser preenchidos de acordo com a observação da resposta do paciente às atividades propostas. A escala é composta por 15 itens que avaliam o grau de comprometimento dos comportamentos associados aos sintomas do TEA. Os itens e as atividades são adaptados para as diferentes faixas de idade: crianças de 2 a 4 anos e 11 meses; crianças de 5 a 7 anos e 11 meses; pessoas verbais acima de 8 anos e pessoas não verbais acima de 8 anos. Os itens avaliam os seguintes domínios: interação social (3 itens), comunicação verbal (3 itens), comunicação não verbal (5 itens) e Comportamentos rígidos e repetitivos (4 itens). No domínio da Interação Social os itens avaliam: Resposta à Aproximação, que se refere a resposta da criança às aproximações e aos jogos e brincadeiras propostas pelo avaliador; Busca do Outro, avalia a busca de contato que a criança faz durante toda a avaliação, tanto a busca do examinador, como dos pais (ou cuidadores presentes); Sorriso Social, que se refere ao uso do sorriso como forma de aproximação social. Com relação à Comunicação Verbal os itens avaliam: Qualidade da Linguagem Verbal Expressiva, que se refere à qualidade da expressão verbal, incluindo a presença de alterações como ecolalia, alteração de prosódia e inversão pronominal; Qualidade do Repertório Linguístico, que se refere à habilidade de comunicação verbal, incluindo o repertório linguístico e a capacidade de comunicar com esse repertório; Reciprocidade na Comunicação Verbal, se refere à reciprocidade estabelecida no diálogo. Os itens referentes à Comunicação Não Verbal incluem: Resposta ao Chamado do Nome, que avalia o direcionamento do olhar ao interlocutor quando chamado; Contato Visual, que avalia o uso do olhar como auxiliar da comunicação; Intenção da Atenção Compartilhada, que avalia o uso do olhar feito pelo paciente para indicar ao interlocutor o interesse por um objeto; Resposta à Atenção Compartilhada, que avalia se o paciente acompanha o olhar ou os gestos do interlocutor para indicar um objeto fora do alcance de ambos; Gestos Comunicativos, avalia o uso do gestual e da mímica facial como auxiliares da comunicação. Os itens referentes ao Comportamento Rígido e Gestos Repetitivos: Brincar/Simbolização, avalia a qualidade do brincar da criança; Dificuldade de Mudança/Rigidez, avalia a fixação da criança em alguma atividade específica;

Movimentos Repetitivos/Estereotipados, avalia a presença desses movimentos; Interesses Restritos, se existe alguma insistência ou idiossincrasia no uso de objetos. Os itens são apresentados em uma escala de zero a cinco, sendo que zero corresponde ao comportamento de uma criança típica e as gradações seguintes se referem a níveis de gravidade da alteração apresentada pela criança no item avaliado. Para o módulo para crianças de 2 a 4 anos e 11 meses foram testados os índices psicométricos da escala, que foram adequados para a validação de construto com  $KMO=0,94$  e  $RMSEA=0,000$ . Foi encontrado um único fator para a escala com Alfa de Cronbach de 0,97. A curva Roc indicou o ponto de corte de 12 pontos, com sensibilidade de 100 e especificidade de 100, para distinguir crianças com autismo de crianças típicas (Pondé et al., 2021).

No grupo LABIRINTO são realizadas avaliações com os pacientes para chegar a um possível diagnóstico. Ela consiste em uma anamnese bem detalhada, colhendo dados referentes à gestação, ao parto, o histórico familiar, o desenvolvimento e hábitos pregressos do indivíduo. As informações podem ser obtidas através de uma conversa com os pais e responsáveis ou com o próprio paciente. Em seguida, é realizada uma avaliação mais dinâmica com o paciente. Com crianças, utiliza-se brinquedos como o telefone, boneca, cozinha e quebra-cabeça. Já com os mais velhos, a dinâmica é mais organizada em uma conversando, além de atividades como desenho compartilhado, interpretação de tirinhas e jogo da memória. Em ambos, busca-se avaliar se o indivíduo é capaz de fazer e manter o contato visual, se consegue respeitar a regra de brincadeiras, se consegue se comunicar de forma verbal e não verbal e se interage com o avaliador. A avaliação é gravada e tanto o vídeo quanto a anamnese são liberadas para os participantes do grupo (equipe multidisciplinar que passou por um curso de treinamento). Os participantes então se reúnem e discutem sobre esse paciente, pontuando seus comportamentos de acordo com os itens da escala. No final, esses pontos são somados e é possível definir se esse indivíduo tem TEA, qual a sua gravidade e se apresenta outros diagnósticos comórbidos.

Nos pacientes que receberam diagnóstico de TEA, será avaliado a presença de sintomas gastrointestinais através das perguntas realizadas na anamnese, sendo elas: *“o paciente tem intolerância a MUITOS alimentos, incluindo alimentos que contêm glúten, caseína e lactose; ou já teve esses problemas em algum momento do desenvolvimento”*; *“o paciente tem intolerância a ALGUNS alimentos, como os que contêm glúten, caseína ou lactose; ou já teve esses problemas em algum momento do desenvolvimento”*; *“o paciente tem obstipação, diarreia ou refluxo importantes; mas não tem intolerância a alimentos; ou*



*já teve esses problemas em algum momento do desenvolvimento”, “o paciente tem obstipação, diarreia ou refluxo importantes; relacionados com algum tipo de alimentação; pode ter algum tipo de alergia alimentar; ou já teve esses problemas em algum momento do desenvolvimento”; “o paciente tem obstipação, diarreia ou refluxo, mas os sintomas são leves e manejáveis com dieta; ou já teve esses problemas em algum momento do desenvolvimento”; “a criança não tem nenhum tipo de alteração gastrointestinal”. As respostas serão de SIM ou NÃO e serão pontuadas de 0 (sem sintomas a 5 (com mais sintomas).*

#### **4.5. Variáveis**

A variável de desfecho (efeito, ou variável dependente), sintomas gastrointestinais, foi definida a partir da questão relacionada a sintomas gastrointestinais, na sessão de sintomas associados da Escala LABIRINTO. Foi definido como não tendo problemas gastrointestinais, os pacientes que pontuaram 0 ou 1 nesse quesito, sendo considerado portador de problema gastrointestinal, aqueles que pontuaram acima de 1. Além disso, foram consideradas as informações coletadas no item sintomas gastrointestinais na anamnese desses pacientes.

Variáveis independentes ou preditoras:

- Idade;
- Escore total da interação social;
- Escore total da comunicação verbal;
- Escore total da comunicação não verbal;
- Escore total comportamento rígido, estereotípias e gestos repetitivos;
- Escore total da cognição;
- Escore total comportamento disruptivo;
- Impulsividade;
- Hiperatividade;
- Hipoatividade;
- Comportamento hetero lesivo;
- Comportamento auto lesivo;
- Comportamento obsessivo/compulsivo.

#### **4.6. Análise de dados**

Inicialmente foram realizadas análises descritivas com distribuição das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas. Posteriormente, foram realizadas análises bivariadas para investigar a possível associação entre as variáveis independentes e a variável desfecho (presença de sintomas gastrointestinais), sendo adotado o teste de qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney para as variáveis numéricas, em função da normalidade dos dados. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

O presente estudo analisou dados de 125 pacientes investigados para o diagnóstico de autismo, bem como pacientes sem autismo que fizeram parte da pesquisa de validação do instrumento de avaliação Escala LABIRINTO para avaliação de Autismo e Sintomas Associados. O perfil dos participantes era majoritariamente masculino (76%), entre a faixa etária de 2 a 4 anos e 11 meses (58,4%). A maior parte da amostra não teve diagnóstico de autismo (36%) e, dentre os doentes, o maior grupo está incluso na gravidade “moderada” (20,8). Ainda, 64% dos indivíduos investigados não apresenta alterações gastrointestinais (Tabela 1).

**Tabela 1:** Caracterização clínica da amostra estudada. (N = 125). Brasil, 2022.

<b>Variáveis</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	30 (24.0)
Masculino	95 (76.0)
<b>Idade</b>	
2 a 4 anos	73 (58.4)
5 a 7 anos	16 (12,8)
Maior que 8 anos	36 (28.8)
<b>Gravidade do autismo</b>	
Não está doente	46 (36.0)
Muito leve	3 (2.4)
Leve	25 (20.0)
Moderada	26 (20.8)
Acentuada	15 (12.0)
Grave	9 (7.2)
Extremamente grave	2 (1.6)
<b>Sintomas gastrointestinais</b>	
Sim	45 (36.0)
Não	80 (64)

Em relação a associação entre a presença de sintomas gastrointestinais e a gravidade do autismo, nota-se que essa relação não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), não podendo afirmar haver uma relação entre os diferentes fenótipos do TEA e alterações gastrointestinais. (Tabela 2).

**Tabela 2:** Associação entre gravidade do autismo e a presença de sintomas gastrointestinais. (N = 125). Brasil, 2022.

<b>Gravidade</b>	<b>Presença de sintomas gastrointestinais (sim)</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>p<sup>+</sup></b>
Não está doente	21 (46.7)	0.45
Muito leve	1 (33.3)	
Leve	6 (24.0)	
Moderada	10 (38.5)	
Acentuada	3 (20.0)	
Grave	3 (33.3)	
Extremamente grave	1 (50.0)	

<sup>+</sup>Qui-quadrado

Por fim, no que diz respeito às associações estabelecidas entre os aspectos clínicos relacionados aos sintomas centrais e associados, percebe-se que, entre os sintomas centrais e associados, o único que apresenta uma relação estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) com a presença de alterações gastrointestinais é a cognição, sendo essa relação positiva. Pode ser interpretado que, quanto maior o comprometimento cognitivo do indivíduo com autismo, maior a chance de apresentar sintomas gastrointestinais. (Tabela 3).

**Tabela 3:** Associação entre os aspectos clínicos relacionados aos sintomas centrais e aos sintomas associados e a presença de sintomas. (N = 125). Brasil, 2022.

	Presença de sintomas gastrointestinais		p <sup>+</sup>
	Não (N = 80)	Sim (N = 45)	
<b>Sintomas centrais</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>	
Interação Social	7.00 (3.25 – 10.00)	5.00 (1.00 – 10.00)	0.11
Comunicação Social	8.00 (6.00 – 10.75)	9.00 (5.50 – 9.00)	0.53
Rigidez e comportamento estereotipado	6.00 (3.25 – 8.00)	4.00 (2.00 – 8.00)	0.29
<b>Sintomas associados</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>	<b>p<sup>+</sup></b>
Cognição	2.00 (0.00 – 5.00)	0.00 (0.00 – 3.00)	0.01
Comportamento disruptivo	3.00 (1.00 – 5.00)	3.00 (1.00 – 6.50)	0.71
Impulsividade	0.00 (0.00 – 1.00)	0.00 (0.00 – 1.00)	0.10
Hiperatividade	1.00 (0.00 – 3.00)	1.00 (0.00 – 3.00)	0.84
Hipoatividade	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.11
Heteroagressão	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 1.00)	0.13
Autoagressão	0.00 (0.00 – 1.00)	0.00 (0.00 – 1.00)	0.92
Sintomas obsessivo-compulsivos	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.50)	0.97

<sup>+</sup> Mann-Whitney Test

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a relação entre a gravidade de autismo, sintomas centrais e associados e a presença de alterações gastrointestinais. Os resultados mostram que comparando os grupos com e sem sintomas digestivos, não houve diferença significativa entre os sintomas centrais e associados (comportamento disruptivo, impulsividade, nível de atividade motora, autoagressão, heteroagressão e sintomas obsessivos compulsivos). A única diferença estatisticamente significativa identificada foi uma maior prevalência de sintomas gastrointestinais nos indivíduos com alteração cognitiva quando comparados com o grupo sem alterações.

O achado relacionado à cognição é favorável a estudos previamente publicados. Pesquisas de 2021 sugerem que a microbiota intestinal, muitas vezes alterada em pacientes com autismo, atua na biossíntese e modulação de neurotransmissores e impactam no desenvolvimento do sistema nervoso, afetando, portanto, o desenvolvimento também da cognição de pacientes com TEA (22).

Com relação à gravidade do TEA os resultados do presente estudo divergem dos dados publicados por Wang et al (2011), que avaliou 589 indivíduos com TEA, sendo os pacientes com autismo mais severo, os que apresentaram maior chance de terem sintomas gastrointestinais (23). Essa divergência pode ser justificativa pela diferença de tamanho das amostras e pela classificação dos diferentes fenótipos de Transtorno do Espectro Autista pelos referidos estudos.

A ausência de uma relação entre hiperatividade e sintomas gastrointestinais indicado pelo presente estudo também divergiu dos dados encontrados na literatura. Os resultados obtidos pelo artigo publicado, em 2022, por Pondé et al, sugeriram que a presença de sintomas de hiperatividade em pacientes com TEA estava associado principalmente a uma maior prevalência de queixas digestivas (1). Ainda faltam estudos para justificar a relação entre esses sintomas, mas acredita-se que sofre contribuição do eixo intestino-cérebro, uma vez que citocinas presentes no TGI podem atravessar a barreira hematoencefálica e influenciar no comportamento do indivíduo (3). Além disso, a presença de sintomas GI pode gerar incômodo sensorial que acarrete inquietação motora em pacientes com TEA, notadamente pela dificuldade de expressar simbolicamente incômodos, inclusive sensoriais. Apesar de ambas pesquisas serem oriundas do mesmo grupo (LABIRINTO), pode haver uma divergência devido ao tamanho da amostra e a especificidade em que foram colhidas as informações.

Na literatura revisada, foi observada uma maior prevalência do TEA em indivíduos do sexo masculino, sendo estabelecida uma proporção de 4:1 (12). A razão para essa diferença entre os sexos não está bem estabelecida. Percebe-se que esse padrão foi mantido no presente estudo, sendo cerca de 75% da amostra composta por meninos investigados para diagnóstico de autismo. Em nossos dados, ao distribuir os indivíduos por idade, a faixa etária entre 2 a quase 5 anos foi a que alocou a maior quantidade de pessoas. Isso pode ser justificado pelo aumento da investigação do autismo em idades mais jovens, possibilitando intervenções mais precoces.

O presente estudo foi limitado pelo tamanho da amostra e pela falta de especificidade dos sintomas gastrointestinais, sendo esses distribuídos em grupos maiores, o que impossibilitou uma análise multivariada mais detalhada. Contudo, a relação entre cognição e sintomas gastrointestinais leva a recomendar que novas pesquisas sejam realizadas entre queixas gástricas específicas e sintomas centrais e associados do autismo, buscando uma melhor relação entre essas variáveis.

## **7. CONCLUSÃO**

A análise dos resultados do presente estudo indica que, dentre os sintomas centrais e associados da Escala LABIRINTO para diagnóstico de autismo, apenas alterações na cognição apresentaram relação com a presença de sintomas gastrointestinais em pacientes com TEA. Foi encontrada presença de sintomas do trato gastrointestinal em 36% da amostra, mas não foi identificada uma relação entre a presença desses sintomas com os diferentes fenótipos de gravidade do autismo. Mais estudos são necessários para entender melhor as alterações digestivas que estão associadas.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pondé MP. Clinical markers of hyperactivity in patients with autism spectrum disorder. *PsicolArgum*. 2022;40(109):1816–28.
2. AlSalehi SM, Alhifthy EH. Autism spectrum disorder. *Clinical Child Neurology*. 2020;392(10146):275–92.
3. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*. 2019;11(11):1–21.
4. Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29(3):501–13.
5. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(3):15–28.
6. Eugene Arnold L, 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(9):659–69.
7. Souza FB, Bizarro L, de Pereira APA. The gut-brain axis and depressive symptoms: A systematic review of randomized clinical trials with probiotics. *J Bras Psiquiatr*. 2020;69(4):269–76.
8. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;11.
9. Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2020;67(3):525–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2020.02.007>
10. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Em: 5a. Porto Alegre: Artemed; 2014.
11. Li Q, Li Y, Liu B et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children and Adolescents in the United States From 2019 to 2020. *JAMA Pediatr*. 2022;176(9):943–945.
12. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian A V., Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*. 2021;70(11):1–16.
13. Ho LKH, Tong VJW, Syn N, Nagarajan N, Tham EH, Tay SK, et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Gut Pathog*. 2020;12(1):1–21.
14. Jolanta Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks &ndash; a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther*. 2015;153.
15. White SW, Conner CM. Autism Spectrum Disorders. *Psychopathology: Foundations for a Contemporary Understanding: Fifth Edition*. 2019. 537–550 p.
16. MacHado Junior SB, Celestino MIO, Serra JPC, Caron J, Pondé MP. Risk and protective factors for symptoms of anxiety and depression in parents of children with autism spectrum disorder. *Dev Neurorehabil*. 2016;19(3):146–53.
17. Johnson CP, Myers SM, Lipkin PH, Cartwright JD, Desch LW, Duby JC, et al. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183–215.

18. Apicella F, Chericoni N, Costanzo V, Baldini S, Billeci L, Cohen D, et al. Reciprocity in Interaction: A Window on the First Year of Life in Autism. *Autism Res Treat.* 2013;2013:1–12.
19. Saurman V, Margolis KG, Luna RA. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):818–28.
20. Yang J, Fu X, Liao X, Li Y. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2020;293(February).
21. Bedani R, Rossi EA. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre o câncer de cólon [Internet]. Vol. 16, *Jornal Português de Gastrenterologia* . 2009. p. 19–28. Disponível em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0872-81782009000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782009000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
22. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
23. Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW. The Prevalence of Gastrointestinal Problems in Children Across the United States With Autism Spectrum Disorders From Families With Multiple Affected Members. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.* junho de 2011;32(5):351–60.