

**Suplementação de probióticos no Transtorno do Espectro Autista: uma
revisão da literatura**

***Probiotic supplementation and Autism Spectrum Disorder: a literature
review***

Título abreviado: Probióticos e Transtorno do Espectro Autista

Laurielle Ferreira Silva Martinelle

Acadêmica do curso de Nutrição, Escola de Ciências Sociais e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil. E-mail:
ferreiraurielle100@gmail.com.

Daniela Canuto Fernandes Almeida

Docente do curso de Nutrição, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Pontifícia
Universidade Católica de Goiás. Goiânia, GO, Brasil. E-mail:
daniela.enf@pucgoias.edu.br. *Autor correspondente.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por dificuldades de comunicação, interação social e comportamentos repetitivos. Indivíduos com TEA frequentemente apresentam seletividade alimentar, deficiências nutricionais e alterações na microbiota intestinal. Nesse contexto, os probióticos surgem como alternativa promissora para o tratamento. Assim, este estudo teve o objetivo de revisar evidências sobre os efeitos da suplementação de probióticos no comportamento e sintomas gastrointestinais no TEA. **Método:** A revisão foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e Google Acadêmico, com recorte de 15 anos. A seleção seguiu estratégia PICOS e protocolo PRISMA, incluindo análise de qualidade pelas métricas relacionadas ao fator de impacto e pela Escala de Jadad. **Resultados:** Foram incluídos 16 estudos, com 808 participantes, com idade entre 1 ano e 6 meses e 45 anos, predominando o sexo masculino. A maioria utilizou múltiplas cepas probióticas, com doses e durações variadas. Os estudos revisados mostram que os probióticos têm papel promissor no manejo do TEA, atuando nas melhoras comportamentais e sociais, como fala, comunicação e hiperatividade, e na modulação da microbiota intestinal, redução da inflamação e dos sintomas gastrointestinais. As cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* destacaram-se como mais eficazes, com benefícios observados a partir de 12 semanas de intervenção. **Conclusão:** A administração precoce pode potencializar os efeitos, sugerindo impacto positivo no desenvolvimento neurológico e comportamental. Assim, os probióticos parecem configurar uma estratégia terapêutica complementar relevante, reforçando a necessidade de novos estudos para definir doses, duração e aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Autismo. Suplementação dietética. Probióticos, Comportamento. Sintomas gastrointestinais.

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by difficulties in communication, social interaction, and repetitive behaviors. Individuals with ASD often exhibit selective eating, nutritional deficiencies, and alterations in the gut microbiota. In this context, probiotics emerge as a promising alternative because they modulate the microbiota, reduce gastrointestinal symptoms, and influence the gut-brain axis. Thus, this study aims to review evidence on the effects of probiotic supplementation on behavior, and gastrointestinal symptoms in ASD. **Method:** The review was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, covering a 15-year period. The selection followed the PICOS strategy and PRISMA protocol, including quality analysis by metrics related to the impact factor and the Jadad Scale. **Results:** Sixteen studies were included, with 808 participants aged 1 year and 6 months to 45 years, predominantly male. Most studies used multiple probiotic strains, with varying doses and durations. The reviewed studies show that probiotics have a promising role in the management of ASD, acting on behavioral and social improvements, such as speech, communication, and hyperactivity, in the modulation of the intestinal microbiota, and in the reduction of inflammation and gastrointestinal symptoms. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains stood out as the most effective, with benefits observed after 12 weeks of intervention. **Conclusion:** Early administration may enhance the effects, suggesting a positive impact on neurological and behavioral development. Thus, probiotics appear to be a relevant complementary therapeutic strategy, reinforcing the need for further studies to define doses, duration, and clinical applicability.

Keywords: Autism. Dietary supplementation. Probiotics. Behaviour. Gastrointestinal symptoms.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por dificuldades na comunicação, interação social e comportamentos repetitivos, com sintomas geralmente perceptíveis antes dos três anos de idade¹. A manifestação do TEA pode variar amplamente, incluindo desafios na socialização, cognição e percepção sensorial². De acordo com os estudos de Becerra et al.³, o desenvolvimento do TEA resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, biológicos, ambientais, imunológicos e psicossociais. A prevalência é maior em meninos do que em meninas variando conforme a região, sendo mais comum entre crianças brancas não hispânicas, e menos frequente em crianças hispânicas e negras⁴. O diagnóstico do TEA é desafiador, mas pode ser feito com testes como o ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), considerado uma das ferramentas mais confiáveis, especialmente quando associado ao ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) e à análise do histórico clínico³.

Indivíduos com TEA também podem apresentar seletividade alimentar, neofobia alimentar, hipersensibilidades sensoriais e maior risco de problemas gastrointestinais causados pela anormalidade da microbiota intestinal⁵. Também é comum a preferência por consistências específicas na alimentação, sendo mais exigentes e com menor variedade alimentar em comparação a pessoas sem TEA. Outrossim, tende-se a observar menor consumo de frutas, vegetais, proteínas e laticínios, e preferência por alimentos de baixa consistência, como purês⁶.

Esses padrões alimentares restritivos contribuem para uma alta prevalência de deficiências nutricionais, sobretudo pela baixa ingestão de fibras alimentares. A ingestão reduzida de fibras, diretamente associada à seletividade alimentar e à aversão sensorial, favorece a ocorrência de constipação intestinal, frequentemente mais intensa em crianças com TEA. Além disso, a deficiência de fibras compromete o equilíbrio da microbiota intestinal, reduzindo sua diversidade e funcionalidade, o que pode agravar os sintomas gastrointestinais⁷.

Diante disso, estratégias nutricionais, como a suplementação com probióticos, estão sendo estudadas quanto aos benefícios na microbiota

intestinal de indivíduos com TEA. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, trazem benefícios à saúde, como o equilíbrio da microbiota intestinal, melhora na digestão, absorção de nutrientes e fortalecimento do sistema imunológico, sendo que estes podem variar conforme a cepa utilizada⁸. Dietas ricas em probióticos em pessoas com TEA parecem indicar potencial para melhorar a digestão de nutrientes, reduzir problemas intestinais e contribuir para os avanços no comportamento e na comunicação, por meio da atuação do eixo intestino-cérebro⁹. Assim, este estudo teve o objetivo de revisar as evidências científicas dos efeitos da suplementação de probióticos sobre o comportamento e sintomas gastrointestinais de pessoas com transtorno do espectro autista.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e Google acadêmico, utilizando-se as seguintes palavras-chave, nos idiomas português e inglês: *probiotic supplements, autism spectrum, disorder, TEA, children with autism spectrum disorder, probiotics*. O recorte temporal da pesquisa foi de 15 anos. Para otimizar a busca, foram utilizados filtros para tipo de estudo e faixa etária. Além disso, foram usadas as ferramentas avançadas para elaboração da estratégia de busca.

As referências dos artigos recuperados nas bases também foram consultadas, a fim de ampliar a seleção de material sobre o tema.

Os critérios de inclusão e de exclusão estão mostrados no Quadro 1 e seguiram a estratégia PICOS.

Quadro 1. Critérios de elegibilidade utilizados na seleção dos artigos

Parâmetro	Critérios	
	Inclusão	Exclusão
População	Crianças, adolescentes e adultos com TEA	Crianças, adolescentes e adultos sem TEA
Intervenção	Suplementação com probióticos (cepa única ou multicepas ou combinação com prebióticos)	Intervenções com alimentos
Comparação	Placebo ou sem intervenção	-
Desfechos	primário: comportamento e sintomas gastrointestinais secundário: qualidade de vida (avaliação geral), mudanças corporais (peso e IMC), sensibilidade sensorial, parâmetros imuno-metabólicos e inflamatórios.	Avaliação de outros desfechos

A primeira etapa de seleção de artigos contemplou a leitura dos títulos e do resumo. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para a aplicação dos critérios de elegibilidade. A leitura dos artigos foi realizada, seguindo-se os critérios do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão estão mostrados na Figura 1.

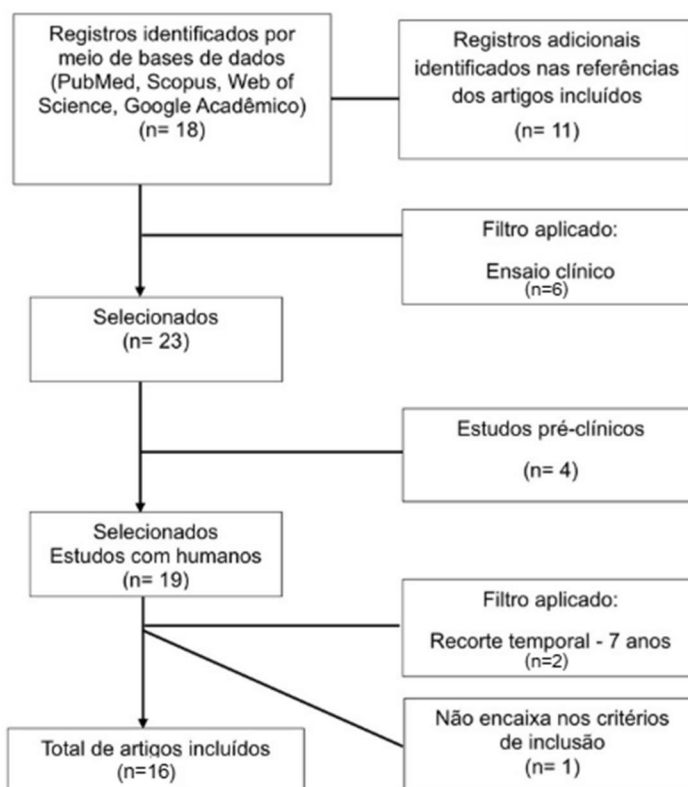


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade

A extração de dados incluiu a retirada das seguintes informações para preenchimento no quadro de resultados: autoria, população estudada, tipo de probiótico, forma de administração, dose e duração da suplementação, desfechos avaliados e principais resultados.

Para avaliação da qualidade dos estudos, foram utilizados diferentes critérios de acordo com o tipo de estudo. O fator de impacto dos periódicos foi verificado em consulta ao *Journal Citation Reports* (JCR). O risco de viés dos estudos selecionados foi avaliado por meio da Escala de Jadad, sendo classificados em: alta qualidade metodológica (pontuação ≥ 4), moderada qualidade metodológica (pontuação 3) e baixa qualidade metodológica (pontuação ≤ 2).

RESULTADOS

Foram incluídos 16 artigos nesta revisão, totalizando 808 participantes avaliados (Quadro 2). A faixa etária dos indivíduos variou de 1 ano e 6 meses a 45 anos, e quanto ao gênero, 461 participantes eram do sexo masculino, representando aproximadamente 57,1% da amostra, enquanto 164 indivíduos eram do sexo feminino, correspondendo a cerca de 20,3%. Além disso, 183 participantes (22,6%) não tiveram o sexo informado.

No que tange às formulações, em 6 estudos foram utilizadas cepas únicas¹⁰⁻¹⁵, enquanto em 10 estudos foram empregadas formulações com múltiplas cepas probióticas¹⁶⁻²⁵. Em 3 estudos foi utilizada a suplementação de probióticos combinada com prebióticos, como FOS²⁰ e oligossacarídeos do colostro bovino^{12,18} (Quadro 3 e 6).

Quadro 2. Resumo dos artigos sobre suplementação de probióticos e TEA selecionados para a revisão

Cepa (s)	Tipo de estudo e protocolo experimental	Dose e duração	Desfechos avaliados	Resultados principais	Autor (ano)
Crianças					
12 Cepas: - <i>Saccharomyces boulardii</i> , - <i>Bifidobacterium breve</i> , - <i>Bifidobacterium bifidum</i> , - <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> , - <i>Bifidobacterium longum infantis</i> , - <i>Lactobacillus reuteri</i> , - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , - <i>Lactobacillus plantarium</i> , - <i>Lactobacillus acidophilus</i> , - <i>Lactobacillus casie</i> , - <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> , - <i>Streptococcus thermophiles</i> .	ECR, simples-cego, controlado por placebo População: 180 crianças Idade: 2 a 9 anos Diagnóstico: TEA Grupos: Probiótico: n= 90 (n=70 masculinos e n=20 femininos) Placebo: n= 90 (n=69 masculinos e n= 21 femininos)	Dose: sachê de 5 g contendo 9x10 ⁹ UFC de 12 cepas probióticas Forma de administração: Sachê de probiótico ou placebo reconstituído em 50 mL de leite/água morna antes da alimentação. Duração: 2x/dia por 12 semanas	- Sintomas comportamentais (Social Responsiveness Scale-2 (SRS-2 e ABC (Aberrant Behavior Checklist-2) - Sintomas gastrointestinais [escala GI Severity Index (GSI)]	- Melhora nos sintomas após a intervenção com probióticos: retraimento/letargia social, comprometimento estereotipado, hiperatividade, fala inadequada. - Houve uma redução notável na gravidade dos sintomas para deficiências de comunicação social e comportamento repetitivo após a suplementação com probiótico. - Não houve melhora significativa nos sintomas de irritabilidade em nenhum dos grupos. - Melhora nos sintomas gastrointestinais após intervenção com probióticos: constipação, diarreia, odor das fezes, redução na flatulência diária e redução no desconforto (dor abdominal moderada a intensa) - Foi observada correlação moderada e significativa entre sintomas comportamentais e gastrointestinais , apoiando a hipótese do eixo intestino-cérebro. -A intervenção foi bem tolerada sem eventos adversos.	Narula et al. (2025)

3 Cepas: - <i>Bifidobacterium longum</i>, - <i>Lactobacillus acidophilus</i>, - <i>Enterococcus faecalis</i>.	ECR, prospectivo e controlado População: 41 crianças Idade: 3 a 6 anos Diagnóstico: TEA Grupos: Probióticos com intervenção ABA: n= 21 (n=16 masculinos e n=5 femininos); Controle apenas intervenção ABA: n= 20 (n=15 masculinos, n=5 femininos);	Dose: não deve ser inferior a $2,0 \times 10^7$ UFC de cada um dos probióticos por via oral, 0,5 saquetas de cada vez Duração: 3x/dia por 12 semanas	- Eficácia dos probióticos combinados com a análise comportamental aplicada (ABA)	- Probióticos podem melhorar ainda mais a eficácia da ABA tradicional no tratamento do TEA regulando a microbiota intestinal. - Crianças com TEA que receberam probióticos orais junto com a terapia ABA tiveram escores ATEC (lista de verificação de avaliação do tratamento do autismo) significativamente menores após 3 meses, comparado ao grupo que fez apenas ABA. Indicando que a combinação de probióticos com ABA pode potencializar os efeitos positivos da intervenção tradicional em crianças com autismo. - A análise de PCA (Análise de Componentes Principais) da microbiota intestinal mostrou uma diferença significativa entre o grupo que recebeu probióticos orais combinados com ABA e o grupo controle que fez apenas ABA. Esses resultados indicam que os probióticos foram eficazes em corrigir o desequilíbrio da microbiota intestinal em crianças com TEA, o que contribuiu para uma melhora significativa nos sintomas relacionados ao transtorno - Confirmou que os probióticos orais podem corrigir a disbiose e melhorar os sintomas clínicos de crianças com TEA, regulando positivamente a microbiota benéfica e inibindo a microbiota prejudicial no nível do gênero.	Li et al. (2021)
---	---	---	--	---	-------------------------

				- Mecanismo específico precisa ser confirmado por estudos adicionais, como a metabolômica intestinal.	
2 Cepas: - <i>Bifidobacterium longum</i> , - <i>Lactobacillus acidophilus</i> .	ECNC, aberto e não controlado População: 40 crianças Idade: 2 a 5 anos (n=27 masculinos e n=13 femininos) Diagnóstico: TEA	Dose: 10 g do suplemento alimentares contendo cepas probióticas (1x 10 ⁸ UFC/g) (o produto alimentar foi preparado a partir de soro de leite em pó sem caseína e alguns vegetais amarelos cozidos e picados em proporções adequadas, com baixo teor de gordura) Duração: 1x/dia por 12 semanas	- Caracterização molecular de probióticos - Influência de probióticos em crianças com TEA	- Melhora nos sintomas após a intervenção com probióticos: relação com pessoas, uso do corpo, resposta visual, comunicação verbal e não verbal, resposta intelectual, imitação, uso de objetos, adaptação a mudanças e medo ou nervosismo após a suplementação. Mostrou redução da ansiedade . - Melhora na microbiota intestinal benéfica após a intervenção com probióticos: aumento significativo nas contagens de colônias de <i>Bifidobacterium spp.</i> e <i>Lactobacillus spp.</i> , que estão presentes nas fezes. - Melhora nos sintomas gastrointestinais após intervenção com probióticos: dor abdominal, incluindo dores de estômago e outros desconfortos abdominais na parte superior do abdômen, diminuição do número de evacuações, alteração da consistência das fezes, tornando-as um pouco mais moles, redução significativa na gravidade da diarreia, constipação e disbiose e melhora nas evacuações. - Feito potencial na redução da gravidade do TEA após intervenção com probióticos: Melhorou a escala de autismo na infância (CARS) em 90%, melhorou os distúrbios do sono em 80%, melhorou a comunicação oral	Meguid et al. (2022)

				em 32% e as redes sociais em 31,4% e reduziu a hiperatividade em 25% (as mães mencionaram sono profundo durante o tempo de suplementação sem qualquer medicação). - Diminuição significativa tanto no peso corporal quanto no IMC das crianças com TEA após a suplementação (correlação negativa significativa entre a taxa de aumento nas contagens de colônias de <i>Bifidobacterium spp.</i> com uma diminuição no peso corporal dos pacientes com TEA após a suplementação com probióticos). Em contraste, há uma correlação positiva entre a taxa de aumento em <i>Lactobacillus spp.</i> com a diminuição no peso corporal e IMC.	
3 Cepas: - <i>Lactobacillus acidophilus</i>, - <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, - <i>Bifidobacteria longum</i>.	ECNC, prospectivo, aberto e não controlado População: 30 crianças Idade: 5 a 9 anos (n=19 masculinos e n=11 femininos) Diagnóstico: TEA Grupos Probióticos: Placebo	Dose: 100× 10⁶ UFC (5 g/pó) Duração: 1x/dia por 12 semanas	- Avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos probióticos em crianças com TEA	- Descobriu que os níveis de <i>Bifidobacteria</i> eram significativamente mais baixos nas fezes de crianças autistas do que nas do grupo de controle. - Fezes de crianças autistas mostrou aumentos nas contagens de colônias de níveis de <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacilli</i> após suplementação. - Redução significativa no peso corporal: 70% das crianças autistas no estudo estavam acima do peso. Ocorreu redução significativa no IMC. - Redução na gravidade dos sintomas após intervenção com probióticos: fala/linguagem/ Comunicação, sociabilidade, Consciência sensorial/ cognitiva, saúde/físico/comportamento.	Shaaban et al. (2018)

				- Melhorias significativas na gravidade do autismo (avaliada pelo ATEC). - Melhorias nos sintomas gastrointestinais após intervenção com probióticos (avaliados pelo 6-GSI): constipação, consistência das fezes, flatulência e dor abdominal após suplementação. - Não apresentou efeitos adversos. - Encontrou uma correlação negativa significativa entre o aumento da contagem de colônias de Bifidobactérias nas fezes e a redução dos escores de constipação após o uso de probióticos. - Correlação negativa significativa entre os aumentos nos níveis de contagem de colônias de fezes de <i>Bifidobacteria</i> com a diminuição do peso corporal e o escore z de peso corporal dos pacientes autistas após a suplementação, respectivamente, enquanto o aumento de <i>Lactobacilli</i> foi correlacionado positivamente com a diminuição do peso corporal e a diminuição do IMC.	
4 Cepas: - <i>Bifidobacterium infantis</i>, - <i>Bifidobacterium lactis</i>, - <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, - <i>Lactobacillus paracasei</i>	ECNR, duplo- cego e controlado População: 50 crianças Idade: 3 a 9 anos Diagnóstico: TEA	Dose: 10¹⁰ UFC/embalagem Duração: 3 fases 1º: 1x/dia por 4,3 semanas	- Intervenção com probióticos e fruto-oligossacarídeos (FOS) - Modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro para melhorar o espectro do autismo	- Aumento nas bactérias benéficas (<i>Bifidobacteriales</i> e <i>B. longum</i>) e a diminuição de bactérias patogênicas (<i>Clostridium</i> e <i>Ruminococcus</i>) surgiram após a intervenção com probióticos+ FOS. - Melhora dos sintomas após intervenção com probióticos (AGCCs e serotonina	Wang et al. (2020)

	Fase 1- Descoberta Controle (sem TEA): n=24 TEA: n=26 *(comparar a diferença na microbiota intestinal, SCFAs fecais e neurotransmissores plasmáticos entre as crianças do grupo TEA e do grupo de controle) Fase 2- Intervenção (crianças com TEA): 3 grupos Com 4,3 semanas Probiótico: n= 16 Placebo: n=8 Com 8,6 semanas Probióticos: n= 12 Placebo: n= 7 Com 15,4 semanas Probióticos: n= 7 Placebo: n= 4 -Probiótico+FOS e placebo com maltodextrina. -Tiveram uma dieta baseada na China fornecida pelo refeitório do hospital (não especificou o tipo de dieta)	2º: 1x/dia por 8,6 semanas 3º: 1x/dia por 15,4 semanas	- Estado hiper-serotoninérgico e o distúrbio do metabolismo da dopamina	associados): fala, comunicação e linguagem) do TEA, incluindo um estado hiperserotoninérgico e distúrbio do metabolismo da dopamina. - Redução significativa da gravidade do autismo. - Melhora nos sintomas gastrointestinais após intervenção com probióticos: melhora da constipação, diarreia e odor das fezes, modular a microbiota intestinal (melhorando a disbiose e a metabolização). Melhorar o intestino permeável, a microbiota disbiótica e os AGCCs. - Os AGCCs (ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico) em crianças com autismo aumentaram significativamente após a intervenção com probióticos + FOS. - Demonstraram que a diminuição da serotonina e o aumento do ácido homovanílico surgiram após a intervenção com probióticos + FOS. - A análise da diversidade alfa revelou que os índices do grupo com TEA que utilizou probióticos+ FOS diminuíram gradualmente e ficaram no mesmo nível dos índices do grupo de controle. - Com a intervenção com probióticos+ FOS, o ácido acético fecal, o ácido propiônico e o ácido butírico em crianças com TEA aumentaram significativamente e se	
--	---	---	--	---	--

				aproximaram dos níveis das crianças do grupo de controle. - As concentrações fecais de ácido isobutírico e ácido caproico após a intervenção com probióticos+ FOS foram nitidamente mais altas do que no grupo de controle, e podem resultar da diminuição da absorção. - Probióticos+ FOS pode aliviar o distúrbio metabólico da via triptofano-coinurenina e do metabolismo da dopamina, que pode estar relacionado aos AGCCs corrigidos e à microbiota intestinal. - Probióticos+FOS puderam modular os neurotransmissores periféricos e os metabólitos envolvidos vias do metabolismo do triptofano e o metabólito da dopamina (metabolismo do triptofano e da quinurenina provavelmente se recuperou). - A redução do nível de 5-HT (serotonina) pelas espécies de Clostridium foi evidente em crianças com TEA tratadas com probióticos+ FOS. - Ocorreu ganho de peso corporal dos pacientes com TEA após a suplementação (correlação positiva).	
8 Cepas: - <i>Streptococcus thermophilus</i> , - <i>Bifidobacterium breve</i> , - <i>Bi-fidobacterium longum</i> , - <i>Bifidobacterium infantis</i> , - <i>Lacto-bacillus acidophilus</i> ,	ECR, duplo- cego e controlado População: 46 crianças (n=35 masculino e n=11 feminino)	Dose: 4,5 x 10 ¹¹ UFC/sachê (formulação comercial: marcada	- Possíveis modificações cerebrais induzidas pela administração de probióticos (alterações na atividade cerebral)	- Probióticos reduziram a atividade elétrica na região frontal do cérebro (beta e gama) e ocorreu aumento da conexão entre áreas cerebrais nessas mesmas bandas. Além disso, alterações na assimetria frontal e frontopolar em delta e alfa foram observados	Billeci et al. (2023)

- <i>Lactobacillus plantarum</i>, - <i>Lactobacillus para-casei</i>, - <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgárico</i>.	Diagnóstico: TEA usando Electroencefalografia e com ou sem problemas gastrointestinais Grupos: Probióticos: Placebo	como Vivomixx® na UE e Visbiome® nos Estados Unidos) Duração: 1x/dia por 24 semanas	usando Electroencefalografia	(as ondas gama estão associadas a tarefas de memória de trabalho e a uma variedade de respostas sensoriais). - Houve uma mudança na assimetria frontal, indicando que o cérebro ficou mais próximo do funcionamento típico.	
8 Cepas: - <i>Streptococcus thermophilus</i>, - <i>Bifidobacterium breve</i>, - <i>Bifidobacterium longum</i>, - <i>Lactobacillus acidophilus</i>, - <i>Lactobacillus plantarum</i>, - <i>Lactobacillus para-casei</i>, - <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i>.	ECR, duplo-cego, paralelo, fatorial e controlado População: 63 pré-escolares Idade média: 4,2 anos; (n= 54 masculinos e n=9 femininos). Diagnóstico: TEA Grupos: Probióticos: n= 42. Placebo: n= 43 (4,4 g de maltose e dióxido de silício)	Dose: 4,5 x 10¹¹ UFC Duração: 2 x/dia no primeiro mês de tratamento e 1 x/dia nos 5 meses seguintes por 24 semanas	- Sintomas gastrointestinais - Sintomas Sensoriais e Centrais	- Melhora nos sintomas gastrointestinais. - Melhora no funcionamento adaptativo e vias de desenvolvimento. - Melhora nos perfis sensoriais (multissensorial). - Diminuição clinicamente significativa dos sintomas de TEA: medidos pelos escores ADOS-CSS (especificamente domínio de afeto social) que não estão relacionados à intermediação específica do efeito probiótico nos sintomas gastrointestinais. - Suplementação com a mistura probiótica não resultou em diferença estatisticamente significativa na gravidade do autismo em comparação com o placebo. - Declínio significativo nas pontuações ADOS CSS (pontuações totais e de afeto social) no grupo tratado com probióticos.	Santocchi et al. (2020)

				- A suplementação em comparação com placebo não resultou em efeitos significativos nos níveis de biomarcadores inflamatórios plasmáticos e fecais.	
Crianças e adolescentes					
1 Cepa: - <i>Lactobacillus plantarum</i>	ECR, duplo- cego, paralelo, controlado por placebo População: 71 crianças do sexo masculino Idade: 7 e 15 anos Diagnóstico: TEA Grupos: Probióticos: n= 39; cápsula contendo pós brancos cremoso e PS128 com celulose microcristalina Placebo: n= 41; celulose microcristalina	Dose: 3x10 ¹⁰ UFC/ cápsula Duração: 1x/dia por 4 semanas	- Efeito do PS128 psicobiótico no comportamento de meninos com TEA	- Melhora nos sintomas do TEA após intervenção com probiótico: comportamentos oposição e desafio, uso do corpo e do objeto (comportamentos rígidos). Melhora significativamente a pontuação total do SNAP-IV. Sugeriu que pode melhorar os traços comunicativos sociais. - Melhora nos sintomas após intervenção com probiótico: reduziu ansiedade, comportamento de quebra de regras, hiperatividade, impulsividade e desatenção. - A eficácia da intervenção PS128 pareceu ser dependente da idade, com melhores benefícios em crianças mais novas (7 a 12 anos) do que em crianças mais velhas (13 a 15 anos), ressaltando a importância de intervenções precoces. - Indivíduos do grupo PS128 mostraram melhora nominal em vários elementos, incluindo ABC-T-uso de corpo e objeto, SRS-pontuação total, CBCL-ansiedade, comportamento de quebra de regras CBCL, SNAP-IV-hiperatividade/impulsividade, SNAP-IV-oposição/desafio e SNAP-IV-pontuação total.	Liu et al. (2019)

1 Cepas: - <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	ECNR, piloto População: 53 crianças Idade: 3 a 12 anos Diagnóstico: crianças de controlo com desenvolvimento típico (DT) e TEA Grupos: Probióticos: fornecido em pó. Instruídos a tomar com água morna a aproximadamente 40°C meia hora após as refeições + dieta rica em carboidrato (dieta foi planejada com 30 a 40 kcal/kg/dia, com base no peso ideal. Em casos de obesidade ou atraso no desenvolvimento, a ingestão foi ajustada individualmente. A distribuição foi de 40% carboidratos, 30% gorduras e 30% proteínas) Placebo	Dose: 1,0 x 10¹¹ UFC/cápsula (2 g), Duração: 1x/dia, 12 semanas	- Alívio dos sintomas por meio de intervenção combinada de probióticos e dieta rica em carboidratos - Tratamento da disbiose intestinal ômica em crianças com TEA	- Melhorou significativamente os escores CARS (gravidade do autismo) e GSRS (sintomas gastrointestinais): A metodologia revelou interações entre microbiota intestinal e fisiologia do hospedeiro, identificando biomarcadores de metabólitos microbianos e suas correlações com os sintomas do TEA, fornecendo informações sobre possíveis alvos terapêuticos e mecanismos de alívio dos sintomas. - Aumentou os níveis fecais das bactérias <i>Bifidobacterium animalis</i>, <i>Akkermansia muciniphila</i>, <i>Fusicatenibacter saccharivorans</i> e <i>Sutterella</i> sp. - Reduziu a abundância de <i>Blautia obeum</i> (Benjamini-Hochberg). - Modulou metabólitos fecais relacionados ao metabolismo de aminoácidos (lisina), neurotransmissores (glutamato, ácido γ-aminobutírico), ácidos graxos poli-insaturados (araquidonato, ácido mirístico) e vitamina B3.	Li et al. (2024)
1 Cepas: - <i>Bifidobacterium infantis</i>	ECR, piloto, duplo- cego e controlado População: 8 crianças Idade: 2 a 11 anos (n=7 masculinos e n=1 feminino)	Dose: 2x 10¹⁰ UFC Duração: 1x/dia por 12 semanas (5	- Avaliar a tolerabilidade de um probiótico (<i>Bifidobacterium infantis</i>) em combinação com um	- O efeito colateral mais comum foi gasosidade leve. - Melhora nos sintomas gastrointestinais após intervenção combinado: aumento significativo na porcentagem de fezes com	Sanctuary et al. (2019)

	Diagnóstico: TEA e comorbidades gastrointestinais frequentes (constipação crônica, diarreia e/ou síndrome do intestino irritável) Grupos: Tratamento combinado (BCP + B. infantis): n=4 BCP sozinho: n=4	com probiótico + prebiótico, 2 semanas de pausa (washout) e 5 semanas apenas com prebiótico).	produto de colostro bovino (BCP) como fonte de oligossacarídeos prebióticos - Avaliar o IG, o microbioma e os fatores imunológicos em crianças com TEA e comorbidades gastrointestinais.	consistência normal (tipo 4 na Escala de Bristol) e redução na proporção de fezes moles. Ocorreu também uma diminuição significativa na dor. - Melhora nos sintomas do TEA após intervenção combinada: redução significativa de comportamentos aberrantes (irritabilidade, letargia, estereotipia e hiperatividade) especialmente no grupo apenas BCP. Além disso, nenhum comportamento adaptativo piorou, indicando boa tolerância aos suplementos. Redução significativa na letargia. - Nas células estimuladas, a frequência de células T CD4+/ IL-13+ foi significativamente menor após o tratamento combinado (a redução dessas células indica que o tratamento está ajudando a diminuir a inflamação ou modular uma resposta imune excessiva, o que é positivo em doenças inflamatórias ou alérgicas). - Alguns pais também relataram um aumento do apetite e da vontade de consumir novos alimentos, principalmente frutas e carne, por seus filhos durante o estudo. Pode ser devido à redução da dor abdominal ou à melhora da evacuação das fezes, explicando parcialmente o ganho de peso experimentado por algumas dessas crianças.	
--	---	--	--	---	--

2 Cepas: - <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>, - <i>Levilactobacillus brevis</i>.	ECR, duplo-cego e controlado População: 36 crianças (com TDAH) e 42 crianças (com TEA) Idades: 5 e 16anos Diagnóstico: TDAH e TEA Grupos: Probióticos: n= 21 (TEA), sachês de <i>Lactiplantibacillus</i> continham uma mistura bacteriana pesando 50 mg de <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> CECT7485 (KABP023) e <i>Levilactobacillus brevis</i> CECT7480 (KABP052) na proporção de 1:1. Cada sachê continha 0,01 mg de vitamina D, além de maltodextrina, dextrose anidra, frutose, sabor de framboesa e dióxido de silício. Os sachês de placebo possuíam a mesma composição, porém sem vitamina D e com uma quantidade maior de maltodextrina. Placebo: n= 21 (TEA), sachês	Dose: 1 × 10⁹ UFC Duração: 1x/dia por 12 semanas	Impacto do uso de probióticos com cepas relacionadas à produção de dopamina e ácido gama-aminobutírico nas características clínicas do transtorno do espectro autista (TEA) e/ou transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).	- Melhora dos sintomas: hiperatividade-impulsividade em crianças mais novas com TEA. - Não foram observadas melhorias significativas nos principais sintomas do TEA: dificuldades de interação social, problemas de comunicação e comportamentos restritivos repetitivos. - Melhora no escore de conforto (qualidade de vida) foi mostrado em crianças com TEA.	Rojo-Marticella et al. (2025)
--	---	---	---	---	--------------------------------------

8 Cepas: - <i>Lactobacillus casei</i>, - <i>Lactobacillus Plantarum</i>, - <i>Lactobacillus Acidophilus</i>, - <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i>, - <i>Bifidobacterium longum</i>, - <i>Bifidobacterium breve</i>, - <i>Bifidobacterium infantis</i>, - <i>Streptococcus thermophilus</i> amido	ECR, cruzado População: 10 crianças Idade: 3 a 12 anos Diagnóstico: TEA, ansiedade e sintomas gastrointestinais Grupos A adesão média foi de 96% (97% no grupo probiótico e 95% no placebo).	Dose: 9 x10¹¹ UFC (formulação VISBIOME) Dose inicial em pacotes de pó: ½ pacote 2x/dia por 4 semanas (misturado com alimentos). Nas semanas 4 e 15, poderia aumentar para 1 pacote 2x/dia se não houvesse efeito. Duração: 19 semanas	Sintomas gastrointestinais - Qualidade de vida - Segurança da mistura de probióticos	- É um tratamento seguro em crianças com TEA e sintomas gastrointestinais. - Sugeriu um benefício para a saúde em crianças com TEA. - Melhora nas queixas gastrointestinais com o probiótico: <i>Lactobacillus</i>, teve uma correlação positiva, segundo os escores da escala PedsQL GI. - Não foi observada melhora na qualidade de vida em nenhum dos grupos avaliados. -A escala usada para medir a ansiedade não teve bons resultados e acabou sendo decepcionante. Para um futuro estudo maior, é melhor considerar outra forma de avaliar a ansiedade. Também existe a possibilidade de que o probiótico testado não tenha efeito sobre a ansiedade em pessoas com TEA. -O ABC (Checklist de Comportamento Aberrante), analisando a irritabilidade, letargia, estereotípia, hiperatividade e fala imprópria, não mostrou melhora com o uso do probiótico. Isso provavelmente aconteceu porque o ABC foca em comportamentos e não nos sintomas gastrointestinais visados pelos probióticos. - Sugere um efeito mais duradouro a partir de 8 semanas de probiótico.	Arnold et al. (2019)
---	---	--	--	--	-----------------------------

				- Os benefícios do probiótico podem ocorrer mesmo sem mudar a composição das bactérias.	
4 Cepas: - <i>Limosilactobacillus fermentum</i> - <i>Ligilactobacillus salivarius</i> - <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> - <i>Bifidobacterium longum</i>	ECR, duplo- cego População: 61 indivíduos Idade: 2 a 16 anos (n= 11 masculino e n= 50 femininos) Diagnóstico: TEA Grupos: Probióticos: n= 30 Placebo: n= 31 (recebeu sachês contendo 2,5 g de maltodextrina em pó)	Doce: 10x 10 ⁹ UFC/ AFU sachê (2,5g de pó liofilizado) *AFU (unidade fluorescente ativa) - 2 sachês/dia 30 minutos antes das refeições ou 3 horas após as refeições, a serem administrado s durante um mês, seguidos de um sachê por dia durante dois meses. Duração: 1x/ dia, 35 semanas	-Avaliar uma mistura probiótica em sintomas gastrointestinais e comportamentais -Análises da composição microbiana das amostras fecais	- Os benefícios do probiótico podem ocorrer mesmo sem mudar a composição das bactérias. - Melhorias significativas nos sintomas gastrointestinais: dor abdominal e diarreia. - Melhora comportamental: habilidades de comunicação, linguagem receptiva, comportamentos desadaptativos e aspecto sócio-relacional. - Melhora no nível de estresse parental percebido após a administração de probióticos. -Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos probiótico e placebo em relação à sensibilidade sensorial avaliada por meio de um questionário ASRS.	Guidetti et al. (2022)

Crianças, adolescentes e adultos					
1 Cepa: - <i>Lactobacillus plantarum</i>	ECR, duplo-cego e controlado População: 27 indivíduos (n=26 masculinos e n=9 femininos) Idade: 3 a 20 anos Diagnóstico: TEA Grupos: Probióticos: n= 14 Placebo: n= 13 - Foram encontrados resultados positivos em alguns marcadores imunológicos (CaMKII, anti-Tubulina, anti-D1, anti-GM1 e anti-D2L), de acordo com os valores de referência definidos pelo laboratório que fez os testes — o Cunningham Panel, da Moleculera Labs.	Dose: 6 × 10 ¹⁰ UFC Duração: 1x/dia por 16 semanas	- Comparação com os marcadores inflamatórios como SpCO (carboxihemoglobina), autoanticorpos, citocinas, OT (autoanticorpos e ocitocina), e o microbioma intestinal. - Relação desses marcadores com a gravidade dos sintomas do TEA, gravidade dos sintomas gastrointestinais e a resposta ao tratamento com <i>L. plantarum</i> .	- Descobriu pela primeira vez que o nível de SpCO foi significativamente correlacionado positivamente com a pontuação total do SRS no início do estudo, o que significa que o SpCO pode ser indicativo da gravidade dos sintomas centrais do TEA. - Indivíduos com menor nível de GM1 apresentaram uma maior redução no SpCO, possivelmente mediada pelo tratamento com PS128. - Melhora dos principais sintomas do TEA com probióticos se correlacionou positivamente com anti-lisogangliosídeo GM1 e outros autoanticorpos. - Efeito anti-inflamatório pelo aumento do <i>Lactobacillus</i> . - A produção de SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta) pelo <i>Lactobacillus</i> apoia o efeito anti-inflamatório. - Suplementação probiótica tem o potencial de suprimir a disbiose do gênero <i>Escherichia-Shigella</i> (associado a maior gravidade da constipação). - A mudança no OT foi positivamente correlacionada com as medições basais de CGI-S (escala que mede a gravidade dos sintomas clínicos) e GFAP (proteína ácida fibrilar glial - marcador de inflamação no sistema nervoso) entre os indivíduos que	Sherman et al (2022)

				receberam o probiótico ativo, mas essas correlações não são observadas entre os controles. - Foi observado que pessoas com sintomas mais leves de autismo e com níveis mais baixos de GFAP tiveram uma maior melhora nos sintomas gastrointestinais. Isso sugere que elas podem responder melhor ao uso do probiótico. - E a presença de autoanticorpos foram significativas somente entre os participantes que receberam o probiótico, e não no grupo placebo. - Durante a intervenção com probiótico, o aumento da diversidade das bactérias intestinais (diversidade alfa) esteve ligado a sintomas mais graves de autismo no início (medidos por CGI-S, ABC-2 e SRS). Por outro lado, quanto menor o nível inicial de anticorpos anti-D2L, maior foi esse aumento na diversidade.	
1 Cepa: - <i>Lactobacillus plantarum</i>	ECR, piloto, duplo- cego e controlado População: 35 indivíduos Idade: 3 a 20 anos Diagnóstico: TEA Grupos: Probióticos: n= 18 (n=15 masculino, n=3 femininos)	Dose: 6 × 10¹⁰ UFC Duração: 2x/dia por 28 semanas	- Terapia combinada de probióticos e ocitocina	- Sugerem efeitos sinérgicos entre os probióticos PS128 e a ocitocina. - Pode reduzir os principais sintomas sociocomportamentais do TEA e o funcionamento clínico global. - Melhorias significativas na disbiose do microbioma intestinal, caracterizada por várias redes de hubs (número de pontos de articulação) distintas no grupo combinado.	Kong et al. (2021)

	Placebo: n= 17 (11- masculino, 6- feminino); recebeu placebo oral por 16 semanas *A partir da semana 16, ambos os grupos receberam ocitocina.			- Apenas no grupo de tratamento combinado, observou-se uma tendência de melhora nas medidas sociais e comportamentais. - Melhora significativa do CGI foi encontrada apenas no grupo de tratamento combinado. - Foram analisados quatro marcadores inflamatórios séricos, e observou-se uma tendência de redução do S100B no grupo que recebeu oxitocina (OXT), além de uma diminuição mais evidente da IL-1β no grupo que recebeu o tratamento combinado. - O marcador inflamatório S100B teve correlação positiva com a irritabilidade e hiperatividade no início do estudo, indicando que níveis mais altos de S100B estão ligados a sintomas mais intensos.	
Adolescente e adulto					
1 Cepa: - <i>Limosilactobacillus reuteri</i>	ECR, cruzado, duplo-cego e controlado População: 15 participantes do sexo masculino, Idade: 15 a 45 anos Diagnóstico: TEA Grupos	Dose: 2 × 10¹⁰ UFC Duração: 1x/dia por 4 semanas	- Segurança e a eficácia do SB-121 oral	- Nenhum participante apresentou sinais de bacteremia. - Houve tendência de aumento na proporção de visualização social/geométrica. - Melhorias direcionais foram observadas no comportamento adaptativo (Vineland-3) e na preferência social (rastreamento ocular).	Schmitt et al. (2023)

	Probióticos: n= 8; 200 mg de Sephadex® e 74 mM de maltose em um volume final de 10,8 mL. Placebo: n=7; 200 mg de Sephadex® e 74 mM de maltose em um volume final de 10,8 mL			- Os da escala ABC (que mede comportamentos problemáticos) não mostraram mudanças com o uso do probiótico. Isso pode ter acontecido por dois motivos: 1- O SB-121 realmente não afetou os comportamentos problemáticos. 2- Ou então, os participantes já tinham escores muito baixos no ABC desde o início, ou seja, quase não apresentavam comportamentos problemáticos, dificultando ver qualquer melhora.	
--	---	--	--	---	--

Quadro 3. Resumo dos principais gêneros e respectivas cepas utilizadas nos estudos

Gênero	Total de citações /menção do gênero	Nº de cepas diferentes	Cepas (nº de citações da cepa)
<i>Lactobacillus</i>	26	7	<i>acidophilus</i> (7), <i>plantarum</i> (6), <i>delbrueckii subsp. bulgaricus</i> (4), <i>rhamnosus</i> (3), <i>paracasei</i> (3), <i>casei</i> (2), <i>reuteri</i> (1)
<i>Bifidobacterium</i>	21	5	<i>longum</i> (7), <i>infantis</i> (6), <i>breve</i> (4), <i>animalis lactis</i> (3), <i>bifidum</i> (1)
<i>Streptococcus</i>	4	1	<i>thermophilus</i> (4)
<i>Limosilactobacillus</i>	2	2	<i>reuteri</i> (1), <i>fermentum</i> (1)
<i>Lactiplantibacillus</i>	2	1	<i>plantarum</i> (2)
<i>Saccharomyces</i>	1	1	<i>boulardii</i> (1)
<i>Levilactobacillus</i>	1	1	<i>brevis</i> (1)
<i>Ligilactobacillus</i>	1	1	<i>salivarius</i> (1)
<i>Enterococcus</i>	1	1	<i>faecalis</i> (1)

As doses de probióticos utilizadas variaram de $0,006 \times 10^{10}$ a 180×10^{10} UFC. A duração dos estudos variou de 4 a 32 semanas, sendo que o período de 12 semanas foi o mais citado, aparecendo em sete estudos diferentes¹¹⁻²³. Os principais desfechos analisados nos estudos incluíram os marcadores comportamentais, funcionamento e sintomas gastrointestinais, alterações no microbioma intestinal, imunometabólicos, inflamatórios, sensoriais e físicos. A gravidade do TEA foi medida por escalas como ADOS-CSS, ATEC, CARS e CGI-S, e foram investigadas mudanças em neurotransmissores, metabólitos e biomarcadores inflamatórios, além de atividade cerebral por EEG. A melhora comportamental nos estudos foi avaliada por meio de diversos instrumentos padronizados e específicos, como ABC, ATEC, CBCL, CGI-S, SNAP-IV, SRS-2, Vineland-3 e rastreamento ocular (técnica que monitora e mede para onde, quanto tempo e com que frequência uma pessoa olha para diferentes estímulos visuais). As investigações abordaram aspectos sociocomportamentais, comportamento adaptativo, preferência social e autorregulação emocional. Além disso, a aplicação conjunta de ABA e probióticos foi analisada e levou a uma redução importante nos escores ATEC, refletindo uma melhora global do quadro clínico. Foram incluídas medidas que correlacionaram o marcador inflamatório

S100B a sintomas como irritabilidade e hiperatividade, além da análise entre autoanticorpos e sintomas do TEA. A melhora dos sintomas gastrointestinais foi analisada por meio do ATEC, GSRS e PedsQL GI, refletindo nos escores e em alterações na composição da microbiota intestinal. Alguns estudos analisaram a atividade cerebral, destacando alterações nas ondas e na assimetria das regiões frontais, indicativas de um melhor funcionamento neural (Quadro 2).

A suplementação de probióticos resultou em efeitos anti-inflamatórios importantes, aumento da diversidade bacteriana intestinal e melhorias nos sintomas comportamentais e gastrointestinais, especialmente em crianças mais novas (Quadro 2). Alguns estudos relataram efeitos sinérgicos com a ocitocina, favorecendo avanços clínicos e redução de marcadores inflamatórios. Houve tendência de melhora no comportamento adaptativo e social, além de alívio de sintomas típicos do TEA, incluindo melhora no apetite, no metabolismo e na composição da microbiota intestinal, com boa tolerabilidade e ausência de efeitos adversos significativos. Observaram-se benefícios na hiperatividade-impulsividade e redução de queixas gastrointestinais, indicando possível impacto em longo prazo (Quadro 2). Quando a suplementação foi combinada com a terapia ABA, observou-se melhora da disbiose intestinal, do sono, redução do peso corporal e da gravidade do TEA. Alterações microbiológicas incluíram aumento de *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*, elevação na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e modulação de neurotransmissores como serotonina e dopamina. Em relação aos aspectos neurológicos, houve redução da atividade elétrica excessiva e aumento da conectividade cerebral, aproximando-se de padrões típicos (Quadro 2).

Nos estudos foi observado que as intervenções com *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* resultaram em melhorias importantes no comportamento, com redução de oposição, desafio e rigidez, além de avanços no uso do corpo e de objetos. Houve também melhora nos sintomas relacionados ao TDAH, como hiperatividade, impulsividade e desatenção, bem como diminuição da ansiedade, comportamentos de quebra de regras e impacto positivo sobre os traços comunicativos sociais, segundo o SNAP-IV. Além disso, observou-se uma tendência de aumento na atenção social e melhorias no comportamento adaptativo, com maior engajamento em estímulos sociais. Observou-se,

também, uma tendência de aumento na proporção de visualização social em relação à geométrica, sugerindo um possível impacto positivo na atenção social.

Em relação à análise da qualidade dos periódicos nos quais os artigos selecionados foram publicados, observou-se que 9 dos artigos incluídos foram publicados em periódicos classificados como A1, o que indica elevado rigor científico e relevância na área. Apenas 3 periódicos foram classificados como A2, 3 foram classificados como A3 e somente 1 foi classificado como B4. No que tange à avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão, realizada por meio da Escala de Jadad, foi observado que a maioria dos ensaios clínicos (11 estudos) apresentou alta qualidade metodológica, evidenciando adequada randomização, cegamento e relato das perdas (Quadro 4). No entanto, uma parcela dos estudos (3 estudos) apresentou qualidade moderada, principalmente pela ausência de cegamento, enquanto outros 2 estudos foram classificados como de baixa qualidade, por apresentarem falhas metodológicas importantes, como ausência de cegamento e randomização (Quadro 4). Esses resultados indicam que a maioria dos estudos apresenta um bom rigor metodológico, o que fortalece a confiabilidade das evidências sobre os efeitos do uso de probióticos em pessoas com TEA. No entanto, destaca-se a necessidade de interpretação cuidadosa dos achados, considerando a variabilidade na condução dos estudos e seu impacto na confiabilidade dos resultados.

Quadro 4. Resumo dos critérios de avaliação da qualidade dos estudos selecionados

Artigo (ano)	Nome do periódico	Classificação Qualis (CAPES)	Fator de Impacto (FI)	Risco de Viés (Escala de Jadad)
Arnold et al. (2019)	Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology	A1	1,5	5 (qualidade alta)
Billeci et al. (2023)	Sage Journals	B4	5,2	5 (qualidade alta)
Guidetti et al. (2022)	Journal of clinical medicine	A2	2,9	5 (qualidade alta)
Kong et al. (2021)	Nutrients	A1	4,8	5 (qualidade alta)
Li et al. (2024)	Gut microbes	A1	12,3	3 (qualidade moderada)
Li et al. (2021)	Chinese Journal of Contemporary Pediatrics	A3	0,62	3 (qualidade moderado)

Liu et al. (2019)	Nutrients	A1	4,8	5 (qualidade alta)
Meguid et al. (2022)	Molecular Neurobiology	A1	4,6	1 (qualidade baixa)
Narula et al. (2025)	BMJ Paediatrics Open	A1	2,2	5 (qualidade alta)
Rojo et al. (2025)	Springer	A3	2,9	3 (qualidade moderada)
Sanctuary et al. (2019)	PLoS One	A1	2,9	5 (qualidade alta)
Santocchi et al. (2020)	Frontiers in Psychiatry	A3	3,2	5 (qualidade alta)
Schmitt et al. (2023)	Scientific reports	A1	3,8	5 (qualidade alta)
Shaaban et al. (2018)	Nutritional neuroscience	A2	3,6	2 (qualidade baixa)
Sherman et al. (2022)	BMC psychiatry	A2	3,4	4 (qualidade alta)
Wang et al. (2020)	Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society	A1	6,5	5 (qualidade alta)

Quadro 5. Compilado de siglas utilizadas na revisão de literatura

Sigla	Nome	Função
ABA	Análise do Comportamento Aplicada (<i>Applied Behavior Analysis</i>)	Terapia baseada em reforços positivos para melhorar comportamentos adaptativos e reduzir inadequados.
ABC	<i>Autism Behavior Checklist</i>	Avalia comportamentos característicos do TEA, especialmente dificuldades sociais e comportamentais.
ABC-2	<i>Autism Behavior Checklist</i> – versão 2	Avaliação atualizada de comportamentos característicos do TEA.
ADOS-CSS	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule – Calibrated Severity Score</i>	Instrumento-padrão para diagnóstico do TEA, fornece uma pontuação calibrada de gravidade.

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta (<i>Short-Chain Fatty Acids, SCFAs</i>)	Metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, associados à saúde intestinal e função cerebral.
ATEC	<i>Autism Treatment Evaluation Checklist</i>	Avalia a gravidade e monitora mudanças nos sintomas do TEA em resposta a intervenções.
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>	Avalia a gravidade do TEA com base na observação clínica e relatos familiares.
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>	Instrumento que avalia uma ampla gama de problemas comportamentais e emocionais em crianças.
CGI-S	<i>Clinical Global Impression – Severity</i>	Escala de avaliação global da gravidade clínica do TEA.
EEG	Eletroencefalograma	Mede a atividade elétrica cerebral para investigar padrões neurológicos relacionados ao TEA.
GSRS	<i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>	Avalia a frequência e gravidade de sintomas gastrointestinais .
PedsQL GI	<i>Pediatric Quality of Life Inventory – Gastrointestinal Symptoms Module</i>	Mede o impacto dos sintomas gastrointestinais na qualidade de vida das crianças.
Rastreamento ocular	Eye-tracking	Técnica que mede preferência social observando padrões visuais e atenção a estímulos sociais ou não.
S100B	Proteína S100B	Biomarcador inflamatório ; níveis elevados podem indicar alterações neuroinflamatórias no TEA.
SNAP-IV	Swanson, Nolan, and Pelham Questionnaire – versão IV	Instrumento para rastrear sintomas de TDH e problemas comportamentais.
SRS-2	<i>Social Responsiveness Scale – 2ª edição</i>	Mede a gravidade dos déficits sociais associados ao TEA.
Vineland-3	<i>Vineland Adaptive Behavior Scales – 3ª edição</i>	Mede o comportamento adaptativo , incluindo comunicação, socialização e habilidades práticas.

Quadro 6. Características dos estudos e protocolo de suplementação utilizada

Características do estudo e da suplementação							Lactobacillus							Bifidobacterium					Streptococcus	Limosilactobacillus		Lactiplanibacillus	Saccharomyces	Levilactobacillus	Ligilactobacillus	Enterococcus	Prebióticos	
Estudo	Autor et al. (ano)	Idade (anos)	Tamanho amostral Intervenção	Nº de cepas usadas	Duração (semanas)	Dose UFC/ dia	acidophilus	plantarum	delbrueckii subsp bulgaricus	rhamnosus	paracasei	casei	reuteri	longum	infantis	breve	animalis lactis	bifidum	thermophilus	reuteri	fermentum	plantarum	boulardii	brevis	salivarius	faecalis	Digossacarídeos	FOS
CRIANÇA																												
1	Narula et al. (2025)	2 a 9	90	12	12	1,8 × 10 ⁹																						
2	Li et al. (2021)	3 a 6	21	3	12	0,006 × 10 ¹⁰																						
3	Meguid et al. (2022)	2 a 5	40	2	12	0,1 × 10 ¹⁰																						
4	Shaaban et al. (2016)	5 a 9	30	3	12	0,05 × 10 ¹⁰																						
5	Wang et al. (2020)	3 a 9	26	4	28,3	1x 10 ⁻¹⁰																						
6	Billeci et al. (2023)	1,6 a 6	46	8	24	45x10 ⁹																						
7	Santocche et al. (2020)	4 a 5	42	8	24	90 × 10 ¹⁰ (5 semanas); 45x10 ¹⁰ (22 semanas)																						
CRIANÇAS E ADOLESCENTES																												
8	Liu et al. (2019)	7 a 15	39	1	4	3x10 ¹⁰																						
9	Li et al. (2024)	3 a 12	53	1	12	10x 10 ¹⁰																						
10	Sanctuary et al. (2019)	2 a 11	4	1	12	2x 10 ¹⁰																						
11	Rojó et al. (2025)	5 a 16	21	2	12	0,1x 10 ¹⁰																						
12	Arnold et al. (2019)	3 a 12	5	8	19	90x10 ¹⁰ (4 semanas); 180 × 10 ¹⁰ (15 semanas)																						
13	Gudetti et al. (2022)	2 a 16	30	4	32	1x 10 ¹⁰																						
CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS																												
14	Sherman et al. (2022)	3 a 20	14	1	16	6x 10 ¹⁰																						
15	Kong et al. (2021)	3 a 20	18	1	28	12 × 10 ¹⁰																						
ADOLESCENTES E ADULTOS																												
16	Schmitt et al. (2023)	15 a 45	8	1	4	2x 10 ¹⁰																						
TOTAL			487				7	7	4	3	3	2	1	7	6	4	3	1	4	1	1	2	1	1	1	1	2	1

Legenda

Suplementação

Melhora observada

Sem melhora

Não avaliou

Efeitos adversos

Quadro 7. Representação esquemática dos principais efeitos observados na suplementação de probióticos no TEA

Características do estudo e da suplementação							1. Melhora Comportamental																		
Estudo	Autor et al. (ano)	Idade (anos)	Tamanho amostral Intervenção	Nº de cepas usadas	Duração (semanas)	Dose UFC/ dia	Fala/ linguagem inadequada	Comunicação social	Hiperatividade	Comprometimento estereotipado	Afeto social	Adaptação	Uso de objetos	Letargia social	Interação interpessoais	Uso do corpo	Imitação	Irritabilidade	Ansiedade	Impulsividade	Desatenção	Medo	Apetite	Comportamentos de quebra de regras	Sono
CRIANÇA																									
1	Narula et al. (2025)	2 a 9	90	12	12	1,8 × 10 ¹⁰																			
2	Li et al. (2021)	3 a 6	21	3	12	0,006 × 10 ¹⁰																			
3	Meguid et al. (2022)	2 a 5	40	2	12	0,1 × 10 ¹⁰																			
4	Shaaban et al. (2018)	5 a 9	30	3	12	0,05 × 10 ¹⁰																			
5	Wang et al. (2020)	3 a 9	26	4	28.3	1x 10 ¹⁰																			
6	Billci et al. (2023)	1,6 a 6	46	8	24	45×10 ¹⁰																			
7	Santocchi et al. (2020)	4 a 5	42	8	24	90 × 10 ¹⁰ (5 semanas); 45×10 ¹⁰ (22 semanas)																			
CRIANÇAS E ADOLESCENTES																									
8	Liu et al. (2019)	7 a 15	39	1	4	3x10 ¹⁰																			
9	Li et al. (2024)	3 a 12	53	1	12	10x 10 ¹⁰																			
10	Sanctuary et al. (2019)	2 a 11	4	1	12	2x 10 ¹⁰																			
11	Rojo et al. (2025)	5 a 16	21	2	12	0,1x 10 ¹⁰																			
12	Arnold et al. (2019)	3 a 12	5	8	19	90×10 ¹⁰ (4 semanas); 180 × 10 ¹⁰ (15 semanas)																			
13	Guidetti et al. (2022)	2 a 16	30	4	32	1x 10 ¹⁰																			
CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS																									
14	Sherman et al. (2022)	3 a 20	14	1	16	6x 10 ¹⁰																			
15	Kong et al. (2021)	3 a 20	18	1	28	12 × 10 ¹⁰																			
ADOLESCENTES E ADULTOS																									
16	Schmitt et al. (2023)	15 a 45	8	1	4	2x 10 ¹⁰																			
TOTAL			487				9	8	8	7	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1

Legenda

- Suplementação
- Melhora observada
- Sem melhora
- Não avaliou
- Efeitos adversos

Quadro 7 (Cont.). Representação esquemática dos principais efeitos observados na suplementação de probióticos no TEA

Características do estudo e da suplementação							2. Funcionamento e sintomas gastrointestinais							3. Melhora na microbiota intestinal	4. Parâmetros imuno-metabólicos e inflamatórios			5. Melhora física	
Estudo	Autor et al. (ano)	Idade (anos)	Tamanho amostral Intervenção	Nº de cepas usadas	Duração (semanas)	Dose UFC/ dia	Constipação	Diarreia	Dor Abdominal	Consistência das fezes	Flatulência	Odor das fezes	Nº de evacuações	Disbiose	Inflamação	Metabolização de nutrientes	Resposta imune	Saúde	Físico
CRIANÇA																			
1	Narula et al. (2025)	2 a 9	90	12	12	1,8 × 10 ¹⁰													
2	Li et al. (2021)	3 a 6	21	3	12	0,006 × 10 ¹⁰													
3	Meguid et al. (2022)	2 a 5	40	2	12	0,1 × 10 ¹⁰													
4	Shaaban et al. (2018)	5 a 9	30	3	12	0,05 × 10 ¹⁰													
5	Wang et al. (2020)	3 a 9	26	4	28.3	1x 10 ¹⁰													
6	Billeci et al. (2023)	1,6 a 6	46	8	24	45×10 ¹⁰													
7	Santocchi et al. (2020)	4 a 5	42	8	24	90 × 10 ¹⁰ (5 semanas); 45×10 ¹⁰ (22 semanas)													
CRIANÇAS E ADOLESCENTES																			
8	Liu et al. (2019)	7 a 15	39	1	4	3x10 ¹⁰													
9	Li et al. (2024)	3 a 12	53	1	12	10x 10 ¹⁰													
10	Sanctuary et al. (2019)	2 a 11	4	1	12	2x 10 ¹⁰													
11	Rojo et al. (2025)	5 a 16	21	2	12	0,1x 10 ¹⁰													
12	Arnold et al. (2019)	3 a 12	5	8	19	90×10 ¹⁰ (4 semanas); 180 × 10 ¹⁰ (15 semanas)													
13	Guidetti et al. (2022)	2 a 16	30	4	32	1x 10 ¹⁰													
CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS																			
14	Sherman et al. (2022)	3 a 20	14	1	16	6x 10 ¹⁰													
15	Kong et al. (2021)	3 a 20	18	1	28	12 × 10 ¹⁰													
ADOLESCENTES E ADULTOS																			
16	Schmitt et al. (2023)	15 a 45	8	1	4	2x 10 ¹⁰													
TOTAL			487				8	8	8	4	4	3	1	8	3	2	2	4	1

Quadro 7 (Cont.). Representação esquemática dos principais efeitos observados na suplementação de probióticos no TEA

Características do estudo e da suplementação							6. Melhora Sensorial			7. Alterações cerebrais		8. Mudança peso/ IMC		9. Diminuição de microrganismos patogênicos				10. Eventos Adversos				
Estudo	Autor et al. (ano)	Idade (anos)	Tamanho amostral Intervenção	Nº de cepas usadas	Duração (semanas)	Dose UFC/ dia	Consciência sensorial/ cognitiva	Multissensorial	Visual	Resposta intelectual	Funcionamento neural	Aumento	Redução	Clostridium	Ruminococcus	Escherichia	Shigelle	Diarréia	Distensão abdominal	Cólicas Abdominais	Erupção Cutânea	Gases
CRIANÇA																						
1	Narula et al. (2025)	2 a 9	90	12	12	1,8 × 10 ¹⁰																
2	Li et al. (2021)	3 a 6	21	3	12	0,006 × 10 ¹⁰																
3	Meguid et al. (2022)	2 a 5	40	2	12	0,1 × 10 ¹⁰																
4	Shaaban et al. (2018)	5 a 9	30	3	12	0,05 × 10 ¹⁰																
5	Wang et al. (2020)	3 a 9	26	4	28.3	1x 10 ¹⁰																
6	Billeci et al. (2023)	1,6 a 6	46	8	24	45x10 ¹⁰																
7	Santocchi et al. (2020)	4 a 5	42	8	24	90 × 10 ¹⁰ (5 semanas); 45x10 ¹⁰ (22 semanas)																
CRIANÇAS E ADOLESCENTES																						
8	Liu et al. (2019)	7 a 15	39	1	4	3x10 ¹⁰																
9	Li et al. (2024)	3 a 12	53	1	12	10x 10 ¹⁰																
10	Sanctuary et al. (2019)	2 a 11	4	1	12	2x 10 ¹⁰																
11	Rojo et al. (2025)	5 a 16	21	2	12	0,1x 10 ¹⁰																
12	Arnold et al. (2019)	3 a 12	5	8	19	90x10 ¹⁰ (4 semanas); 180 × 10 ¹⁰ (15 semanas)																
13	Guidetti et al. (2022)	2 a 16	30	4	32	1x 10 ¹⁰																
CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS																						
14	Sherman et al. (2022)	3 a 20	14	1	16	6x 10 ¹⁰																
15	Kong et al. (2021)	3 a 20	18	1	28	12 × 10 ¹⁰																
ADOLESCENTES E ADULTOS																						
16	Schmitt et al. (2023)	15 a 45	8	1	4	2x 10 ¹⁰																
TOTAL			487				4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1

Legenda

	Suplementação
	Melhora observada
	Sem melhora
	Não avaliou
	Efeitos adversos

DISCUSSÃO

O uso de estratégias adjuvantes, como a suplementação com probióticos, tem sido bastante investigada nos últimos anos e os resultados sugerem benefícios promissores no manejo do TEA. Considerando a complexidade do TEA, frequentemente associada a comorbidades como distúrbios gastrointestinais, alterações imunológicas e inflamatórias, a investigação de estratégias coadjuvantes permite intervenções mais personalizadas e integradas, promovendo maior bem-estar e inclusão dos indivíduos afetados²⁶.

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, promovem benefícios à saúde do organismo⁸. Eles têm como função equilibrar a microbiota intestinal, favorecendo a digestão e absorção de nutrientes, além de fortalecer o sistema imunológico estimulando a produção de células de defesa e reduzindo problemas gastrointestinais⁸.

Vale ressaltar que o eixo intestino-cérebro tem papel central na fisiopatologia do TEA, sobretudo porque alterações na microbiota intestinal e no metabolismo podem influenciar o neurodesenvolvimento e o comportamento²². As evidências reforçadas por Li et al.¹¹ demonstram a complexa comunicação entre microbiota intestinal e cérebro por meio de vias neurais, imunológicas e metabólicas, destacando o papel de metabólitos como AGCCs (ácidos graxos de cadeia curta), glutamato (neurotransmissor excitatório) e GABA (inibitório) na modulação do sistema nervoso central. Esses compostos, produzidos pelos microrganismos intestinais, podem atravessar a barreira hematoencefálica ou atuar indiretamente via nervo vago, exercendo efeitos na neuroplasticidade, na função cognitiva, na memória e na regulação comportamental¹¹.

Essa interação ganha relevância no contexto do TEA, uma vez que alterações significativas no metabolismo do glutamato e GABA (que apresentam papéis fundamentais no desenvolvimento cerebral e na sinaptogênese) são identificados em indivíduos com o transtorno. Níveis elevados de glutamato e

diminuição relativa de GABA, ou ainda uma conversão inadequada entre eles, foram associados à gravidade e a disfunção das manifestações clínicas de sintomas sociais e comportamentais, como nos prejuízos de comunicação, comportamentos repetitivos e alterações sensoriais²¹.

Os estudos revisados indicaram que os probióticos têm apresentado resultados iniciais positivos, principalmente com melhora de sintomas comportamentais e gastrointestinais, impacto no metabolismo de neurotransmissores e redução da gravidade dos sintomas (Quadro 2), corroborando os resultados evidenciados na revisão sistemática proposta por Patusco et al.²⁷. Os estudos incluídos na presente revisão apontaram uma forte interação entre o eixo intestino-cérebro, reforçando a hipótese da ligação entre esses sistemas na fisiopatologia do TEA. Dentre eles, dois utilizaram exclusivamente cepas do gênero *Bifidobacterium*^{11,12}, enquanto outros três utilizaram apenas *Lactobacillus*^{10,13,14}. Os demais estudos investigaram a combinação de ambos os gêneros, associados a outros tipos de cepas presentes, sendo a abordagem mais comum nas intervenções com probióticos voltadas ao público com TEA (Quadros 2 e 3).

Os principais efeitos observados nos estudos revisados quanto ao comportamento destacam melhora consistente na fala/linguagem, comunicação social, hiperatividade e na redução de sintomas repetitivos, especialmente quando as intervenções com probióticos foram mantidas por um período mínimo de 12 semanas em uma população com idade menor do que 12 anos (Quadro 6). Esses estudos que relataram efeitos positivos destacaram a presença das cepas *Bifidobacterium* e/ou *Lactobacillus*, sugerindo um papel central dessas bactérias na modulação dos desfechos observados. Por outro lado, nos dois estudos que não incluíram essas cepas^{23,20}, as melhorias comportamentais foram menos expressivas, limitando-se a hiperatividade e impulsividade no Rojo et al.²³ e somente adaptação no estudo de Schmitt et al.²⁰, o que reforça a justificativa de que a presença de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* parece ser determinante para potencializar os benefícios, atuando como gêneros-chave no alcance de resultados clínicos mais consistentes.

Wang et al.²⁰ e Aatsinki et al.²⁸ identificaram uma associação positiva entre o aumento da abundância de *Bifidobacterium* em bebês e comportamentos mais adaptativos, como maior capacidade de interação social e melhor regulação

emocional, enquanto Meguid et al.¹⁸ relataram melhorias específicas na fala, linguagem, sociabilidade e consciência. Esses resultados são fortalecidos por evidências em modelos animais. Em camundongos, *Bifidobacterium longum* demonstrou capacidade de regular glutamato e GABA no cérebro e de reduzir comportamentos autistas por meio da regulação de neurotransmissores e da diminuição da hiperatividade da microglia no cerebelo¹¹. Também em modelos animais, a administração de *Lactobacillus reuteri* foi associada ao aumento da expressão de receptores GABA no cérebro, levando à redução de comportamentos repetitivos e antissociais, além de modular a expressão gênica e os níveis proteicos desses receptores em diferentes regiões cerebrais^{29, 21}. Essa evidência sugere que a modulação da microbiota intestinal por probióticos pode influenciar diretamente os circuitos neurais relacionados ao comportamento autista. Interessante pontuar que Shaaban et al.¹⁹ identificaram que crianças com TEA apresentavam concentrações reduzidas de *Bifidobacterium* em comparação com aquelas sem o transtorno.

Cheng et al.³⁰ descreveram que probióticos contendo *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* foram classificados como psicobióticos eficazes contra depressão e ansiedade, atuando por mecanismos como a inibição de processos inflamatórios, redução da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, melhora da qualidade e alívio de distúrbios relacionados ao sono. Em modelos animais, cepas como *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* mostraram propriedades ansiolíticas³⁰⁻³¹. Resultados similares foram observados com *Lactobacillus plantarum*, que reduziu comportamentos depressivos e ansiosos em modelos animais e melhorou ansiedade, comportamentos de quebra de regras e impulsividade/hiperatividade em crianças com TEA¹⁴. Cepas como *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus* também demonstraram reduzir comportamentos estereotipados e repetitivos e melhorar a interação social¹⁶.

Por outro lado, o estudo conduzido por Arnold et al.²⁴ foi o único entre os artigos revisados a não demonstrar qualquer efeito significativo em aspectos comportamentais como a irritabilidade, letargia, estereotipia, hiperatividade e fala – avaliação pela escala ABC, mesmo utilizando uma combinação diversificada de cepas probióticas (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* e *Streptococcus thermophilus*) e correspondendo à maior dose aplicada entre

todos os estudos analisados (90×10^{10} UFC por quatro semanas, seguida de 180×10^{10} UFC durante quinze semanas). Esse achado contrasta com os demais trabalhos analisados, que, no mínimo, relataram dois desfechos positivos relacionados ao comportamento, sugerindo que a composição, a dose e o perfil das cepas probióticas podem ser determinantes na eficácia dos resultados. Algumas explicações sobre os resultados podem ser discutidas, como a amostra reduzida dos participantes, o curto período de *washout*, embora útil para testar a viabilidade, pode ter limitado a força dos resultados. Também houve falhas metodológicas, como o uso de uma escala de ansiedade pouco sensível, a ausência de análises metagenômicas e metabolômicas utilizadas pelo sequenciamento 16S²⁴.

No caso de Schmitt et al.¹⁵, embora a suplementação com uma cepa única de *Limosilactobacillus reuteri* também não tenha gerado efeitos sobre os comportamentos listados na escala ABC, o estudo registrou uma única melhora específica no comportamento adaptativo, o que representa um diferencial frente ao estudo de Arnold et al.²⁴, em que não houve nenhuma resposta observada. Schmitt et al.¹⁵ atribuem a ausência de respostas nos demais parâmetros de comportamento à possibilidade de que os participantes avaliados já tivessem um baixo escore da escala ABC, ou ainda, pelo fato de que a cepa utilizada não acarrete efeitos no comportamento.

Além dos sintomas comportamentais analisados nos estudos, observou-se também uma melhora significativa nos sintomas gastrointestinais, comumente presentes nessa população (Quadro 6). As crianças com TEA têm uma maior probabilidade de ter distúrbios gastrointestinais, como a disbiose, com uma taxa de prevalência entre 46% e 84% em comparação com crianças sem TEA³². Esses problemas se manifestam de várias maneiras, que variam de intolerâncias e sensibilidades alimentares a sintomas como náuseas, vômitos, constipação persistente, diarreia frequente, refluxo gastroesofágico e excesso de gases. Algumas também sofrem com cólicas abdominais, úlceras, inflamações intestinais e colite, além de, em alguns casos, enfrentarem dificuldades no crescimento. Outro fator relevante é que as alergias alimentares são mais recorrentes nessas crianças, afetando entre 20% e 25% delas, enquanto em crianças sem TEA essa taxa é bem menor, entre 5% e 8%. Isso indica uma relação entre o TEA e uma maior sensibilidade do organismo a certos

alimentos³². Há que se observar ainda que indivíduos com TEA frequentemente apresentam uma diminuição de bactérias produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta essencial para a saúde intestinal e a regulação do sistema imunológico³³.

De forma complementar, outros fatores que podem estar relacionados com os problemas gastrointestinais nas crianças com TEA são as disfunções do sistema imunológico (levando as inflamações intestinais), alergias (principalmente ao glúten e à caseína) e deficiências enzimáticas digestivas (afetando a digestão dos componentes dos alimentos). Esses problemas podem ser causados por diversos fatores, como níveis alterados de serotonina, um neurotransmissor, que estão relacionados ao TEA, e disfunções no sistema gastrointestinal²⁶. Assim, destaca-se que as escolhas alimentares podem ser influenciadas de acordo com a relação alimentar, contribuindo para casos de recusa alimentar ou seletividade de grupos alimentares, restringindo nutrientes necessários para o organismo. Essa restrição pode acarretar malefícios não só ao intestino, predispondo a quadros frequentes de cólicas abdominais, diarreia ou constipação, mas também pode influenciar o cérebro³⁴. A sensibilidade sensorial em pessoas com TEA também pode contribuir com o aumento do distúrbio gastrointestinal, afetando as preferências alimentares e tornando a alimentação extremamente seletiva. Deste modo, os padrões alimentares limitados e repetitivos podem resultar em deficiências nutricionais e em disbiose intestinal³⁵. Diante disso, observou-se que a suplementação com probióticos pode contribuir sobremaneira para a melhora da microbiota intestinal de crianças com TEA (Quadro 6). Dietas ricas em probióticos, mostraram potencial no controle de sintomas de TEA, ajudando na melhor digestão, diminuição de problemas intestinais, e na probabilidade da melhora do comportamento e da comunicação nas crianças por meio do eixo intestino-cérebro⁹.

Entre os estudos incluídos, três não consideraram parâmetros gastrointestinais^{10,23,20}, limitando-se à análise dos efeitos dos probióticos sobre os comportamentos relacionados ao TEA. Nos demais, que incorporaram essa avaliação, observaram-se resultados consistentes quanto à melhora da constipação, diarreia, dor abdominal e à modulação da disbiose (Quadro 6). Os efeitos dos sintomas gastrointestinais demandam um tempo de intervenção geralmente dentro das primeiras 12 semanas, como observado no estudo Li et

al.¹⁷. Nesse período, foram relatadas alterações significativas na microbiota intestinal, com aumento de bactérias benéficas e redução de microrganismos patogênicos no grupo de intervenção em comparação ao controle¹⁷.

A modulação da microbiota envolveu principalmente o crescimento de espécies benéficas, como *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. breve* e *Streptococcus thermophilus*, e uma diminuição dos microrganismos patogênicos (*Clostridium*, *Shigella*, *Ruminococcus* e *Escherichia* – *Shigella*). As combinações multicepas, especialmente aquelas que reuniram espécies dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, demonstraram efeitos mais robustos nos sintomas gastrointestinais e a qualidade de vida das pessoas, sugerindo uma possível sinergia na modulação microbiana e na redução de processos inflamatórios (quadro 6).

Estudos demonstram que o aumento do gênero *Lactobacillus* promove a produção de AGCC, que exercem efeito protetor sobre a mucosa intestinal, contribuindo para a regulação imunológica e estabilidade do microambiente intestinal¹³. *Bifidobacterium*, por sua vez, pode bloquear parcialmente locais de ligação de patógenos e toxinas, degradando polissacarídeos na superfície epitelial por meio de enzimas extracelulares³⁶. Especificamente, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* tem se mostrado eficaz na melhoria da integridade da barreira intestinal, redução da expressão de genes inflamatórios em células epiteliais intestinais e promoção de colonização benéfica em bebês saudáveis amamentados¹². Já *Limosilactobacillus reuteri*, que coloniza a camada mucosa externa do intestino, estimula a produção de mucina pelas células caliciformes e protege o epitélio intestinal contra patógenos oportunistas¹⁵. Além disso, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecalis* sintetizam compostos com efeito antagonista sobre patógenos como *Shigella* e *Salmonella*, mantendo a homeostase intestinal e reduzindo a gravidade do autismo¹⁷.

Bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* apresentam propriedades anti-inflamatórias³⁷, reduzindo citocinas pró-inflamatórias como IL-2, interferon- γ , IL-4, IL-13 e IL-17A, ao mesmo tempo em que aumentam a citocina anti-inflamatória IL-10³⁸. Tais efeitos sugerem que esses probióticos podem contribuir para o alívio de problemas intestinais e a melhora do bem-estar geral em indivíduos com TEA²⁴. Ademais, a ação dessas cepas na melhora dos sintomas gastrointestinais pode estar relacionada à presença de ácido butirato

entre seus metabólitos, que auxilia na restauração da barreira da mucosa intestinal¹⁷.

Bifidobacterium e *Lactobacillus* produzem ácidos orgânicos, incluindo ácido acético, propiônico, butirato e láctico, que inibem competitivamente o crescimento de patógenos intestinais e promovem o peristaltismo intestinal, prevenindo constipação¹⁷. Entre esses, o butirato exerce múltiplas funções fisiológicas na melhora permeabilidade da mucosa intestinal, contribui para a função da barreira hematoencefálica, modula a função cerebral e influencia o comportamento. Ele atua como inibidor da histona desacetilase-1, regula canais iônicos sensíveis ao pH, promove a recuperação funcional da barreira epitelial e melhora a resposta ao estresse oxidativo e a função mitocondrial^{39,40}. Em modelos animais de TEA, o butirato demonstrou capacidade de regular a transcrição de genes excitatórios e inibitórios no córtex frontal, sugerindo impacto direto sobre sintomas comportamentais⁴¹. Vale discutir que crianças com TEA apresentam níveis reduzidos de butirato intestinal em comparação a controles⁴². Isso pode sugerir que a suplementação com *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* poderia ser benéfica para crianças com TEA, aumentando a produção de butirato.

Um dos estudos que usou a cepa única, *Bifidobacterium infantis*, associou ao prebiótico oligossacarídeos do colostro bovino¹², demonstrando resultados positivos no funcionamento e nos sintomas gastrointestinais. O *B. infantis* é reconhecido por seu papel benéfico na saúde intestinal, especialmente em lactentes amamentados, onde mostra capacidade de dominar o ecossistema intestinal e favorecer o equilíbrio microbiano. Esse efeito é potencializado pelos oligossacarídeos do colostro, que servem como substrato seletivo para seu crescimento, além de fornecer proteínas imunes bioativas (como imunoglobulinas e lactoferrina) capazes de resistir à digestão, modular a microbiota e regular a resposta imune. Dessa forma, a combinação do probiótico com o colostro bovino sugere uma sinergia funcional que pode explicar a melhora clínica observada em crianças com TEA e sintomas gastrointestinais, diferindo de outras intervenções que avaliaram apenas probióticos isolados¹².

Discute-se que foram observados avanços significativos na evolução social, comportamental e adaptativa no TEA, especialmente em estudos que associaram a suplementação com o uso de terapias combinadas, como a

ocitocina¹⁴, FOS²⁰, oligossacarídeos do colostro bovino¹² e dieta rica em carboidrato¹¹, favorecendo a preferência social e reduzindo comportamentos de oposição, rigidez, ansiedade, hiperatividade e desatenção (Quadro 6).

A ocitocina (OXT), um neuropeptídeo produzido pelo hipotálamo, desempenha papel central na modulação da comunicação emocional, do vínculo social e dos comportamentos relacionados à recompensa⁴³. Evidências experimentais reforçam sua relevância na fisiopatologia do TEA, já que camundongos *knockout* para o receptor de OXT apresentaram déficits marcantes de interação social semelhantes aos observados em indivíduos com o transtorno⁴⁴. No contexto do eixo intestino-cérebro, a OXT também parece ser modulada por determinados probióticos, com destaque para *Lactobacillus reuteri*, cuja ação pode induzir a sinalização de OXT e contribuir para melhorias comportamentais⁴³. Estudo recente em modelo murino demonstrou que a suplementação oral de *Limosilactobacillus reuteri* não apenas reduziu sintomas gastrointestinais, como também estimulou o nervo vago aferente, induzindo a sinalização de OXT no sistema nervoso central e promovendo efeitos positivos em aspectos como motivação, recompensa, cognição e interação social¹⁵. Esses efeitos neurofisiológicos são complementados pelo papel do GABA produzido por *Lactobacillus*, que atua como neurotransmissor inibitório, modulando neuropeptídeos intestinais e o sistema imunológico, reforçando a relevância dos probióticos na terapia do TEA⁴⁵.

Quanto às alterações observadas na função cerebral, foram reportadas melhora da resposta intelectual e do funcionamento neural^{18,20,21}. Esses efeitos foram registrados em crianças de 2 a 9 anos, sendo que a combinação de cepas utilizada envolveu principalmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Wang et al.²⁰ também incorporaram *Streptococcus* na formulação, enquanto Billeci et al.²¹ associaram a intervenção ao uso de FOS.

Ao associar a suplementação de probiótico com FOS, Billeci et al.²¹ demonstraram que o tratamento promoveu mudanças na conectividade em direção a um padrão mais próximo ao típico. Especificamente, foi observada redução da atividade elétrica na região frontal nas bandas beta e gama. Vale ressaltar que as ondas betas estão associadas a processos fisiológicos de atenção, concentração, pensamento analítico e execução de tarefas motoras, enquanto as ondas gama se relacionam a tarefas de memória de trabalho e a

respostas sensoriais, indicando que tais alterações sugerem uma reorganização funcional relevante. Além disso, observou-se aumento da conectividade entre áreas cerebrais nessas mesmas frequências, bem como mudanças na assimetria frontal e frontopolar nas bandas delta e alfa, indicando uma modulação ampla da dinâmica cortical²¹.

Estudos em humanos saudáveis reforçam esses achados em que *Bifidobacterium* longum melhorou a mobilidade eletroencefalográfica na linha média frontal e a memória visuoespacial dependente do hipocampo⁴⁶., enquanto *Lactobacillus casei* demonstrou benefícios sobre o sono em adultos sob estresse, incluindo redução da latência, manutenção do sono e aumento da potência delta^{47,21}.

Especificamente, determinadas cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, incluindo *L. brevis*, *B. dentium*, *L. plantarum* e *L. paracasei*, estão envolvidas na síntese e regulação da liberação de neurotransmissores, como acetilcolina, dopamina, serotonina e GABA, bem como de seus precursores em células intestinais especializadas, como as células enterocromafins, evidenciando uma interação direta e funcional entre microbiota intestinal e atividade cerebral^{30,48-50}. Tais achados levantam a hipótese de um efeito neuroprotetor central mediado por probióticos, hipótese sustentada por evidências em modelos animais⁵¹.

Em relação à dose e duração da suplementação, observou-se entre os estudos revisados que aqueles com maior duração, a partir de 12 semanas, apresentaram efeitos mais significativos e duradouros, ao contrário do que foi observado em estudos de curta duração, como em 4 semanas^{10,15} nos quais os efeitos benéficos foram menos expressivos (Quadros 2 e 6). Uma possível explicação para essa diferença está no fato de que ambos os ensaios de curta duração empregaram cepas únicas (*Lactobacillus plantarum* e *Limosilactobacillus reuteri*, respectivamente), o que pode ter limitado o alcance de maiores resultados, tanto pela especificidade da cepa quanto pelo tempo insuficiente para a manifestação de mudanças mais robustas.

Deste modo, na presente revisão foi possível observar que a suplementação com probióticos parece apresentar maior eficácia quando iniciada precocemente, mostrando-se dependente da faixa etária, com benefícios mais expressivos observados em crianças mais jovens, entre 2 a 12 anos, conforme demonstrado por Liu et al.¹⁰ e evidenciado no Quadro 2 e 6. Essa

tendência encontra respaldo em Schmitt et al.¹⁵, no qual a população avaliada era composta por indivíduos entre 15 e 45 anos, faixa etária que pode ter limitado os resultados de intervenção devido ao início mais tardio da suplementação, resultando em melhorias observadas apenas em dois aspectos específicos (percepção visual e comportamento adaptativo).

Independentemente da quantidade de cepas utilizadas, a maioria das intervenções foi bem tolerada. Apenas três estudos^{12,11,19}, relataram efeitos colaterais leves, transitórios e ocorridos apenas em alguns casos individuais, sem especificação da quantidade de participantes afetados nos estudos de Sanctuary et al.¹² e Li et al.¹¹. No estudo de Sanctuary et al.¹², foi relatada a ocorrência de gases, enquanto em Li et al.¹¹ os efeitos observados incluíram diarreia e distensão abdominal. O estudo de Shaaban et al.¹² relatou diarreia em um paciente, inchaço em dois pacientes, cólicas abdominais em dois pacientes e erupção cutânea em um paciente, sem necessidade de interrupção da intervenção. Não foram relatados casos de náusea, vômito, alterações significativas em exames laboratoriais ou efeitos adversos de longo prazo o que reforça o perfil de segurança do uso de probióticos como estratégia complementar no tratamento de indivíduos com TEA.

Para a aproximação à prática clínica, foi elaborado um quadro que sintetiza os principais resultados obtidos nos 16 estudos incluídos. Essa sistematização permitiu uma comparação direta entre as pesquisas, evidenciando aspectos metodológicos como idade, tamanho amostral, número e tipo de cepas utilizadas, além da dose e duração da intervenção. Também foram reunidos desfechos clínicos e laboratoriais relevantes, como melhora comportamental, sintomas gastrointestinais, alterações na microbiota intestinal, parâmetros imunológicos, metabólicos e inflamatórios, bem como impacto em aspectos físicos, sensoriais, cerebrais, variações de peso/IMC, redução de microrganismos patogênicos e ocorrência de eventos adversos. Dessa forma, o quadro contribuiu para uma análise mais clara e integrada, possibilitando identificar convergências e lacunas entre os estudos, além de orientar futuras investigações com maior rigor metodológico (Quadro 6 e 7).

Vale discutir que os estudos que investigam probióticos em indivíduos com TEA possuem limitações relacionadas tanto aos aspectos metodológicos quanto aos biológicos. Observa-se alta taxa de abandono em alguns ensaios, o que

compromete a robustez dos resultados. Soma-se a isso a heterogeneidade neurobiológica dos participantes e a variabilidade nas cepas e formulações probióticas utilizadas, dificultando comparações diretas e a generalização dos achados. A sustentabilidade dos efeitos pós-intervenção também permanece incerta, já que a maioria das pesquisas possui curta duração e não avalia desfechos em longo prazo. Outro ponto crítico é a dependência de relatos parentais, por meio de questionários com limitada confiabilidade, além do uso de instrumentos como o ADOS-CSS, que, embora difundido, não possuem sensibilidade para detectar mudanças em períodos curtos de intervenção. A análise conjunta de gêneros, o tamanho reduzido das amostras, a diversidade nos tipos de disfunções gastrointestinais, nível de suporte do autismo, estilo de vida e outras características individuais dos participantes colaboram para o aumento na variabilidade dos resultados e podem dificultar a padronização da dose e cepas para utilização na prática clínica.

CONCLUSÃO

Diante dos estudos revisados, evidencia-se que os probióticos, desempenham um papel promissor influenciando positivamente aspectos comportamentais em indivíduos com TEA, especialmente melhora da fala, comunicação social, hiperatividade e estereotipias. Quanto aos sintomas gastrointestinais, a suplementação com probióticos acarretou efeito positivo na constipação, diarreia, dor abdominal e disbiose. Os gêneros probióticos mais promissores para suplementação foram *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e no que tange ao tempo de intervenção, a duração a partir de 12 semanas já acarretou efeitos benéficos. Tais achados, respaldados pelos estudos revisados, destacam a estreita interação entre o eixo intestino-cérebro e as manifestações clínicas do transtorno, indicando que a intervenção com probióticos pode favorecer melhorias em sintomas gastrointestinais, comportamentais e sociais.

Ademais, os resultados sugerem que a administração precoce dos probióticos potencializaria seus efeitos, reforçando a possibilidade de influenciar o desenvolvimento neurológico e comportamental de forma mais abrangente. Os resultados reforçam, portanto, a relevância dos probióticos como uma estratégia terapêutica complementar para o TEA, justificando a realização de novas pesquisas, com maiores tamanho amostral e duração da intervenção, para otimizar a dose e, assim, viabilizar sua aplicação clínica.

REFERÊNCIAS

1. Mordre M, Orbeck B, Hoel RE, Overgaard KR. Food Selectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders – uma revisão sistemática da literatura. *Journal of the Norwegian Medical Association*. 2024;144(14):10.4045/tidsskr.24.0193.
2. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447.
3. Becerra TA, von Ehrenstein OS, Heck JE, Olsen J, Arah OA, Jeste SS, et al. Autism Spectrum Disorders and Race, Ethnicity, and Nativity: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2014;134(1):e63-71.
4. Al-Beltagi M. Nutritional management and autism spectrum disorder: a systematic review. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2024;13(4):99649.
5. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2013;43(9):2159-2173.
6. APONTE CA, Romanczyk R. Assessment of feeding problems in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016; 61–72.
7. Valenzuela-Zamora AF, Ramírez-Valenzuela DG, Ramos-Jiménez A. Food selectivity and its implications associated with gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders. *Nutrients*. 2022;14(13):2660
8. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(8):506-514.
9. Zeng P, Zhang CZ, Fan ZX, Yang CJ, Cai WY, Huang YF, et al. Effects of probiotics on children with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2024;50(1):120.
10. Liu J, Wan GB, Huang MS, Agyapong G, Zou TL, Zhang XY, et al. Probiotic therapy for treating behavioral and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review of clinical trials. *Current Medical Science*. 2019;39(2):173-184.
11. Li Y, Hu W, Lin B, Ma T, Zhang Z, Hu W, et al. Omic characterizing and targeting gut dysbiosis in children with autism spectrum disorder: symptom alleviation through combined probiotic and medium-carbohydrate diet intervention - a pilot study. *Gut microbes*. 2024;16(1):2434675.

12. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210064.
13. Sherman HT, Liu K, Kwong K, Chan ST, Li AC, Kong XJ. Carbon monoxide (CO) correlates with symptom severity, autoimmunity, and responses to probiotics treatment in a cohort of children with autism spectrum disorder (ASD): a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*. 2022;22(1):536.
14. Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, et al. Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*. 2021;13(5):1552.
15. Schmitt LM, Smith EG, Pedapati EV, Horn PS, Will M, Lamy M, et al. Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder. *Scientific reports*. 2023;13(1):5192.
16. Narula Khanna H, Roy S, Shaikh A, Chhabra R, Uddin A. Impact of probiotic supplementation on behavioral and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *BMJ Paediatrics Open*. 2025;9(1):e003045.
17. Li YQ, Sun YH, Liang YP, Zhou F, Yang J, Jin SL. Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: a prospective randomized clinical trial. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2021;23(11):1103-1110.
18. Meguid NA, Mawgoud YIA, Bjørklund G, Mehanne NS, Anwar M, Effat BAE, et al. Molecular Characterization of Probiotics and Their Influence on Children with Autism Spectrum Disorder. *Molecular Neurobiology*. 2022;59(11):6896-6902
19. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective open-label study. *Nutritional neuroscience*. 2018;21(9):676-681.
20. Wang Y, Li N, Yang JJ, Zhao DM, Chen B, Zhang GQ, 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: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2020;157:104784.
21. Billeci L, Callara AL, Guiducci L, Prosperi M, Morales MA, Calderoni S, et al. A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism. *Autism: International Journal of Research and Practice*. 2023;27(1):117-132.
22. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory, and central

symptoms in autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:550593.

23. Rojo-Marticella M, Arijia V, Canals-Sans J. Effect of probiotics on the symptomatology of autism spectrum disorder and/or attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Pilot study. *Research on child and adolescent psychopathology*. 2025;53(2):163-178.

24. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: A placebo-controlled pilot trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2019;29(9):659-669.

25 Guidetti C, Salvini E, Viri M, Deidda F, Amoruso A, Visciglia A, et al. Randomized Double-Blind Crossover Study for Evaluating a Probiotic Mixture on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms of Autistic Children. *J Clin Med*. 2022;6;11(18):5263.

26. Gabriele S, Sacco R, Altieri L, Neri C, Urbani A, Bravaccio C, et al. Slow intestinal transit contributes to elevate urinary p-cresol level in Italian autistic children. *Autism Research*. 2016;9(7):752-759.

27 Patusco R, Ziegler J. Role of Probiotics in Managing Gastrointestinal Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorder: An Update for Practitioners. *Adv Nutr*. 2018;9(5):637-650.

28. Aatsinki AK, Lahti L, Uusitupa HM, Munukka E, keskitalo A, Nolvi S, et al. Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. *Brain Behav Immun*. 2019;80:849-858.

29. Tabouy L, Getselter D, Ziv O, Karpuj M, Tabouy T, Lukic I, et al. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2018;73:310-319.

30. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):632-648.

30. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609, 609.e1-3.

31. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1132-9.

31. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011;105(5):755-64.

32. Xu G, Snetselaar LG, Jing J, Liu B, Strathearn L, Bao W. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. *JAMA Network Open*. 2018;1(2):e180279.
33. Li Q, Han Y, Dy ABC, Jiang YH. Perspectives on the pathogenesis of autism: gut microbiota and the gut–brain axis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022;1–7.
34. Pérez-Cabral ID, Bernal-Mercado AT, Islas-Rubio AR, Suárez-Jiménez GM, Robles-García MÁ, Puebla-Duarte A, et al. Exploring dietary interventions in autism spectrum disorder. *Foods*. 2024;13(18):3010.
35. Molina-López J, Leiva-García B, Planells E, Planells P. Food selectivity, nutritional inadequacies and mealtime behavioural problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children. *International Journal of Eating Disorders*. 2021;54(12):2155-2166.
36. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*. 2018;6(1):133.
37. Sichetti M, De Marco S, Pagiotti R, Traina G, Pietrella D. Anti-inflammatory effect of a multi-strain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition*. 2018;53:95-102.
38. Jang YJ, Kim WK, Han DH, Lee K, Ko G. *Lactobacillus fermentum* species ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis by regulating immune response and altering gut microbiota. *Gut Microbes*. 2019;10(6):696-711.
39. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 2019;101(2):246-259.e6.
40. Maqsood R, Stone TW. *Neurochem Res*. 2016;41(11):2819-2835.
41. Lammert CR, Frost EL, Bolte AC, Paysour MJ, Shaw ME, Bellinger CE, et al. Cutting Edge: Critical Roles for Microbiota-Mediated Regulation of the Immune System in a Prenatal Immune Activation Model of Autism. *J Immunol*. 2018;201(3):845-850.
42. Port RG, Gaetz W, Bloy L, Wang DJ, Blaskey L, Kuschner ES, et al. Exploring the relationship between cortical GABA concentrations, auditory gamma-band responses and development in ASD: Evidence for an altered maturational trajectory in ASD. *Autism Res*. 2017;10(4):593-607.
43. Erdman S., Poutahidis T. Microbios e Ocitocina Microbes and Oxytocin: Benefits for Host Physiology and Behavior. *Int Rev Neurobiol*. 2016;131:91-126.

44. Pobbe RL, Pearson BL, Defensor EB, Bolivar VJ, Young WS, Lee H.-J, et al. Oxytocin receptor knockout mice display deficits in the expression of autism-related behaviors. *Horm Behav.* 2012;61(3):436-44.
45. Muhammad F, Fan B, Wang R, Ren J, Jia S, Wang L, et al. The molecular gut–brain axis in early brain development. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(23):15389.
46. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry.* 2016;6(11):e939.
47. Takada M, Nishida K, Gondo Y, Kikuchi-Hayakawa H, Ishikawa H, Suda K, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Benef Microbes.* 2017;8(2):153-162.
48. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012;113(2):411-7.
49. Dash S, Syed YA, Khan MR. Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:880544.
50. Hamamah S, Gheorghita R, Lobiuc A, Sirbu IO, Covasa M. Fecal microbiota transplantation in non-communicable diseases: Recent advances and protocols. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1060581.
51. Yang X, Yu D, Xue L, Li H, Du J. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(3):475-487.