

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

*EFFECT OF SUPPLEMENTATION OF PROBIOTICS IN PATIENTS WITH AUTISTIC
SPECTRUM DISORDER: A NARRATIVE REVIEW*

Título Abreviado: Suplementação de probióticos e transtorno do espectro autista

Marcela Teles de Castro^{a*}, Hellen Christina Neves Rodrigues^a

^aPontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Goiânia, Goiás, Brasil.

***Autor Correspondente**

Marcela Teles de Castro, Praça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, 74605-010. E-mail: marcelatelesdc@outlook.com. Telefone: (62) 98155-8153

Conflitos de interesse: Nenhum.

RESUMO

Evidências apontam para um aumento do número de indivíduos diagnosticados com o transtorno do espectro autista (TEA). Os principais sintomas apresentados são comportamentais, neurológicos e gastrointestinais, sendo as intervenções nutricionais, propostas promissoras para melhorar a sintomatologia clínica destes pacientes. O objetivo do presente trabalho foi revisar os estudos sobre o efeito dos probióticos na melhora de sintomas comportamentais e gastrointestinais no TEA. Trata-se de uma revisão narrativa de estudos experimentais realizados com humanos, nos últimos 10 anos. Após análise da composição da microbiota intestinal e dos efeitos da suplementação de probióticos, os estudos mostraram em sua grande maioria resultados satisfatórios, como a melhora na capacidade de concentração e cumprimento de ordens, bem como melhorias na gravidade do autismo e de sintomas gastrointestinais. Conclui-se que os probióticos ajudam na melhora dos distúrbios gastrointestinais, os quais estão envolvidos tanto na etiologia quanto nas manifestações clínicas do TEA. Até o presente momento, a comunidade científica possui evidências limitadas para indicar o uso de probióticos como terapia alternativa para o TEA, uma vez que mais pesquisas são necessárias sobre a eficácia deste tratamento.

Palavras-chave: Autismo; Transtorno Autista; Transtorno do Espectro Autista; Autismo Infantil; Probiótico.

ABSTRACT

Evidence pointed to an increase in the number of people diagnosed with autism spectrum disorder (ASD). The main proportional symptoms are behavioral, neurological and gastrointestinal, and nutritional measures are promising proposals to improve the clinical symptoms of these patients. The aim of the present study was to review studies on the effect of probiotics on improving behavioral and gastrointestinal symptoms in ASD. It is a narrative review of experimental studies carried out with humans, in the last 10 years. After analyzing the composition of the intestinal microbiota and the effects of probiotic supplementation, the majority of resistant studies have shown satisfactory results, such as improved concentration and order fulfillment, as well as improvements in the severity of autism and gastrointestinal symptoms. It is concluded that probiotics reduce the improvement of gastrointestinal disorders, which are implicated both in the etiology and in the clinical manifestations of ASD. To date, the scientific community has limited evidence to indicate the use of probiotics as an alternative therapy for ASD, since more research is needed on the effectiveness of this treatment.

Keywords: Autism; Autistic Disorder; Autistic Spectrum Disorder; Childhood Autism; Probiotic.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do desenvolvimento neurológico que se caracteriza por um prejuízo qualitativo do comportamento¹. A gravidade da sintomatologia varia de indivíduo para indivíduo com a maior prevalência no público masculino e aparecimento dos primeiros sintomas até os três primeiros anos de vida². Inicialmente percebe-se mudança no comportamento seguida pela manifestação de agressividade e/ou irritabilidade em conjunto com hiperatividade e movimentos repetitivos³.

Embora o TEA seja uma condição de comprometimento do desenvolvimento neurológico com influência genética e de alguns fatores ambientais, sua causa exata não é conhecida⁴⁻⁷. Mudanças nos hábitos alimentares e distúrbios do trato gastrointestinal (TGI), também possuem interferência direta na etiologia e sintomatologia desse quadro, gerando um impacto negativo na saúde geral do indivíduo⁸.

Intervenções dietéticas como tratamento adicional para o autismo têm sido discutidas com maior frequência nos últimos anos. Um estudo mostrou que indivíduos com TEA possuem frequentemente uma deficiência ou ausência da enzima digestiva dipeptidil-peptidase IV (DPP IV)⁹. Essa enzima é uma protease encontrada na borda intestinal e é essencial para a hidrólise de peptídeos que possuem o aminoácido prolina ou alanina. Assim, a insuficiência ou deficiência desta enzima pode acarretar problemas imunológicos, gastrointestinais e conseqüentemente uma alteração do desenvolvimento comportamental da criança com autismo¹⁰.

Nesse sentido, há um interesse progressivo no eixo intestino-cérebro por seu envolvimento em disfunções gastrointestinais e neurocomportamentais no TEA^{8,11-15}. Este eixo consiste na transmissão bidirecional entre o sistema nervoso central e o

sistema nervoso entérico, ligando o centro cognitivo do cérebro às funções intestinais periféricas através de ligações neurais, endócrinas, humorais e imunológicas^{11,13}.

Diante disso, estudos mostram que a modulação da microbiota com a prescrição de probióticos pode ter efeitos positivos sobre o eixo intestino-cérebro em pacientes com TEA^{8,11,12,14-16}. A permeabilidade intestinal pode permitir a difusão passiva de bactérias patogênicas e de lipopolissacarídeos derivados de bactérias (LPS) e, com isso, estimular a produção de interleucinas (IL) pró-inflamatórias (IL-1B, IL-6, IL-8 e IL-12)¹⁷. Por outro lado, a administração de probióticos pode auxiliar na redução da inflamação e influenciar na melhora do comportamento e dos distúrbios intestinais em pacientes com TEA¹⁸. Tendo em vista a importância dos probióticos para a saúde, o objetivo deste estudo é revisar os efeitos dos probióticos na melhora de sintomas comportamentais e gastrointestinais em pacientes com TEA.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura sobre o efeito da intervenção com probióticos no TEA e a melhora dos sintomas gastrointestinais e comportamentais, a partir da associação das palavras-chaves: Autism/ Autistic Disorder / Autism Spectrum Disorder e Probiotic. A pesquisa foi realizada nas bases de dados: *Medline Scientific Eletronic Library Online/Pubmed, (SciELO) e Science Direct*. Buscou-se por artigos originais, experimentais publicados no período de 2010 a 2020, no idioma inglês.

Os artigos foram selecionados após a leitura do título e resumo. Os critérios de inclusão foram estudos experimentais, com crianças e adolescentes entre 18 meses e 15 anos de idade. Já os critérios de exclusão foram artigos publicados fora do período escolhido de 2010 a 2020. Em seguida foi realizada a leitura integral dos estudos

seguida pela inclusão dos objetivos, métodos e principais resultados em uma tabela para fichamento.

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O termo autismo surgiu pela primeira vez na bibliografia psiquiátrica em 1906 através de Eugen Bleuler, para caracterizar o isolamento social de pessoas com esquizofrenia^{19,20}. Contudo, foi em 1943 que Leo Kanner publicou o artigo “Autistic Disturbances of Affective Contact”, em que empregou o termo “Autismo Infantil Precoce”, para apresentar um grupo de crianças com considerável déficit no relacionamento interpessoal⁴.

Em 2014 a American Psychiatric Association¹, apresentou o TEA como uma desordem do desenvolvimento neurológico que se caracteriza por um prejuízo qualitativo de comportamento, por falta de reciprocidade e interação social, problemas de comunicação, comprometimento verbal e não verbal e comportamentos repetitivos ou restritos. Esses sintomas representam a parte principal da desordem, mas a seriedade de sua apresentação varia de indivíduo para indivíduo⁸

Os indivíduos autistas apresentam-se com uma condição clínica heterogênea e singular, uma vez que, alguns pacientes possuem uma grave incapacidade intelectual. Em contrapartida outras pessoas com TEA possuem um quociente de altos níveis de funcionamento cognitivo e ocupacional, além de uma inteligência superior aos demais. Somado a isto, o TEA pode alterar o desenvolvimento infantil, afetando tanto a frequência quanto à qualidade dessas trocas de aprendizado social no início do desenvolvimento²¹.

Estima-se que a prevalência mundial seja de uma em cada 160 crianças, sendo que os principais sintomas se iniciam na infância e tendem a persistir na adolescência e na idade adulta^{22,23}. Apesar do TEA ser uma condição de comprometimento do desenvolvimento neurológico com influência genética e de alguns fatores ambientais, a sua causa exata não é conhecida⁴⁻⁷. Dentre as conseqüências, encontra-se o relato de transtornos de ansiedade, fobias, transtornos de separação, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), comportamentos depressivos e auto lesivos, transtornos de déficit de atenção e hiperatividade, déficit intelectual, doenças genéticas, como Síndrome do X Frágil, Esclerose Tuberosa, Síndrome de Williams, distúrbios neurológicos, comprometimento motor, alterações de marcha, transtornos gastrointestinais e alterações alimentares²⁴⁻²⁶.

Nesse sentido, também têm sido relatada a presença de sintomas gastrointestinais, sendo a constipação o desfecho mais frequente nos depoimentos (85%)²⁷ seguidos pelos sintomas de diarreia, distensão gasosa e dor abdominal²⁶. Adicionalmente, também foram descritas elevada prevalência de manifestações alérgicas sendo elas respiratórias ou seletividade alimentar²⁶.

FISIOPATOLOGIA

Em 1943, o autismo foi catalogado na Universidade de John Hopkins nos Estados Unidos da América, pelo psiquiatra Leo Kanner, e em seu estudo denominado “Distúrbio Autístico de Contato Afetivo”, relatou a presença de distúrbios biológicos entre os seus 11 pacientes⁴. Assim, ao longo do tempo, alguns autores debatem a respeito da etiologia do TEA. Bailey *et al*²⁸ afirmam que os distúrbios do desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico são de base biológica, os quais

normalmente são altamente herdáveis. Além da condição genética, algumas condições ambientais podem influenciar também, como as idades materna e paterna avançadas^{5,6} duração da gestação, hipoxia durante o parto, parto cesáreo e baixo peso ao nascer²⁹⁻³².

Além dos motivos obstétricos e maternos, existem os congênitos como equívocos de sinaptogênese, prematuridade e malformações do corpo caloso³⁰. Na classe médica há um consenso de que autismo é um distúrbio multifatorial, sendo 50% genético e 50% ambiental⁷. De acordo com estimativas de riscos familiares, a incidência para indivíduos com irmãos que tenham diagnóstico de TEA, a probabilidade cumulativa de um diagnóstico aos 20 anos foi estimada em 12,9% em comparação com 1,2% para indivíduos sem TEA³³.

Além disso, o desenvolvimento do autismo pode ter relação com distúrbios do sistema gastrointestinal. A digestão incompleta de algumas proteínas da dieta, associada a uma alteração na permeabilidade intestinal parece ter influência direta no sistema nervoso central (SNC)³⁴. Tveiten D, *et al.*, 2014³⁵, revisaram um estudo que analisou fluidos de autistas (urina, sangue e líquido cefalorraquidiano), em que foram encontrados vestígios de aminoácidos advindas de uma dieta rica em prolina. Este achado pode ser justificado pelo fato de indivíduos com autismo certamente apresentarem deficiência ou disfunção da enzima dipeptidil peptidase IV (DPPIV), a qual é uma protease encontrada na borda intestinal, e é essencial para a hidrólise de peptídeos que possuem o aminoácido prolina ou alanina. Assim, a disfunção dessa enzima pode desempenhar um papel fisiopatológico uma vez que pode impactar prejudicialmente o equilíbrio funcional e gastrointestinal do organismo do indivíduo com TEA³⁵.

Na literatura, encontra-se alguns estudos que debatem a respeito dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e sua relação com a etiologia do TEA. Estes ácidos são compostos por acetato, propionato e butirato, os quais são os produtos finais da fermentação de carboidratos não digeríveis no cólon. Foi sugerido que a presença dos AGCC, possui vários benefícios para a saúde do hospedeiro relacionados ao controle de peso, perfis lipídicos e saúde do cólon³⁶. Contudo, o acúmulo de AGCC, e especificamente de propionato, mostrou ter amplos efeitos sobre a fisiologia do sistema nervoso, bem como a associação à patogênese do TEA^{37,38}. Nesse sentido, há um crescente interesse no eixo intestino-cérebro por seu envolvimento em distúrbios gastrointestinais funcionais e do neurodesenvolvimento, no qual o TEA está inserido.

EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Em função do envolvimento do eixo intestino-cérebro em distúrbios gastrointestinais – neurodegenerativas existem evidências científicas relacionando esta temática com o TEA^{8,11,12,14,15,16}. O eixo intestino-cérebro consiste na relação bidirecional entre o SNC e o sistema nervoso entérico, com a conexão entre o centro emocional e cognitivo do cérebro e às funções intestinais periféricas por meio de ligações neurais, imunes, humorais e endócrinas^{11,13}.

Alguns achados mostram que a maioria das manifestações do sistema digestivo em crianças com TEA é de tipo funcional, em vez de orgânico²⁷. Estes problemas gastrointestinais não são explicados por anormalidades bioquímicas uma vez que representam sintomas crônicos e recorrentes que incluem diarreia, constipação e dor abdominal crônica, provocados por possíveis deficiências enzimáticas, seletividade alimentar, intolerâncias e alergias³⁹. Estudo realizado por Buie *et al*, 2010⁴⁰ registra que

a prevalência de sintomas gastrointestinais (constipação, diarreia, flatulência, dor abdominal, refluxo, vômitos) encontrados em pessoas com TEA variam amplamente, de 9% a 91%.

A microbiota intestinal está diretamente envolvida na manutenção das barreiras intestinal e hematoencefálica, expressão de neurotransmissores e seus receptores e pode assim, modular a atividade cerebral e o comportamento dos indivíduos com o TEA^{12,14}. Tendo em vista que esses pacientes podem apresentar um desequilíbrio da microbiota intestinal^{12,41} e essa condição pode comprometer a saúde em decorrência do aumento da permeabilidade intestinal, a qual permite a entrada de microrganismos patogênicos e outras toxinas, o estudo da microbiota de pacientes com TEA torna-se essencial⁴⁰.

Além disso, a permeabilidade intestinal permite um aumento na circulação de LPS que provoca um efeito negativo imunológico e resposta inflamatória, com aumento das citocinas pró-inflamatórias sistêmicas¹⁷. Dessa forma, alguns autores teorizam que a integridade da barreira intestinal, a microbiota e os seus metabólitos podem contribuir sobremaneira para as alterações no desenvolvimento neurológico de crianças com TEA^{15,41,42,43}.

No entanto, é importante enfatizar que os pacientes com essas manifestações no sistema gastrointestinal podem apresentar além de alterações na permeabilidade da mucosa intestinal, deficiência das enzimas dissacarídates, as quais que se encarregam de romper os dissacarídeos em monossacarídeos, como parte do processo da digestão⁴⁴. Somado a isto, tem-se ainda o fato de que alterações significativas da microbiota podem promover o aparecimento da disbiose intestinal, que se caracteriza por uma alteração da barreira da mucosa intestinal com aumento consequente da permeabilidade intestinal para substâncias exógenas de origem bacteriana ou alimentar^{45,46}.

Além de análise do eixo intestino-cérebro, tem como destaque, a possibilidade de melhoria de sintomas para alguns pacientes a partir da modulação da microbiota com a prescrição de probióticos. Assim, a administração de substratos que melhoram a diversidade da microbiota intestinal pode ser uma opção terapêutica^{41,47,48}.

PROBIÓTICOS E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Estudos têm investigado a composição da microbiota de indivíduos com TEA e constatado uma composição distinta, particularmente em relação a cepas de Clostridium, Ruminococcus, Bacteroidetes, Bacteroides, Firmicutes e Desulfovibrio, em relação a outros indivíduos^{15,42,49}. Os principais resultados dos estudos que investigaram os efeitos dos probióticos no TEA nos últimos anos estão descritos na Tabela 1.

O intestino é o lar de um complexo ecossistema de comunidades microbianas essenciais para a homeostase do organismo humano⁵⁰. Além disso, seu impacto na saúde é amplo, pois afeta inúmeros processos no organismo, como a resposta imune, metabolismo e função neurológica⁵⁰⁻⁵².

Segundo a Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP), os probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício na saúde do hospedeiro”⁵³. Dessa forma, restauram a homeostase da microbiota intestinal humana com potencial efeito benéfico no desempenho comportamental social, e manifestações gastrointestinais de pacientes com TEA^{34,41,54}.

Em 2012, um estudo randomizado e controlado por placebo, que suplementou *Lactobacillus acidophilus* por dois meses concluiu que a suplementação de probiótico permitiu uma diminuição do nível de D-Arabinitol e reduziu a proporção de D-

Arabinitol e L-Arabinitol na urina de crianças com TEA. Além disso, foi percebida uma melhora significativa na capacidade de concentração e cumprimento de ordens⁵⁵. O arabinitol é um metabólito gerado pela maioria dos microrganismos patogênicos, e sua extração na urina é elevada em pacientes autistas, o que pode indicar crescimento excessivo de micróbios intestinais, como *Candida albicans* ou outras espécies de leveduras / fungos⁵⁶.

Outro estudo realizado com pré-escolares com TEA e problemas gastrointestinais suplementou uma mistura probiótica com oito cepas diferentes (Vivomixx[®]) durante seis meses⁵⁷. Após a intervenção, os autores concluíram que o tratamento com probióticos não reduziu nenhum sintoma gastrointestinal, porém poderia reduzir os custos gerais para o TEA e também melhorar a conformidade e adesão desses indivíduos e de suas famílias para educação e tratamento de reabilitação⁵⁷.

Estudos que realizaram a suplementação de lactobacilos encontraram melhoras de sintomas gastrointestinais nos pacientes com TEA^{58,59}. Uma pesquisa realizada com 30 crianças autistas e 30 controles saudáveis por três meses demonstrou redução do peso corporal, bem como melhorias na gravidade do autismo (avaliada pelo ATEC 7) e sintomas gastrointestinais (avaliados pelo 6-GSI) após a suplementação com *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacteria longum*⁵⁸. Já Arnold *et al*⁵⁹ recrutou 10 crianças com TEA, ansiedade e sintomas gastrointestinais e após a oferta de uma mistura de probióticos, com predominância de cepas de *Lactobacillus* por um período menor de dois meses concluíram que é um tratamento seguro em crianças com TEA, porém não demonstraram melhora dos sintomas gastrointestinais nas crianças participantes⁵⁹. No entanto, ao administrar *Lactobacillus*

plantarum em crianças com TEA, durante 1 mês, Liu *et al.*⁶⁰ identificaram a melhora de alguns sintomas como a hiperatividade e agressividade. Importante ressaltar que esta intervenção pareceu ter efeitos dependentes da idade apresentando melhores efeitos em crianças mais novas⁶⁰.

Outros estudos que utilizaram associação de prebióticos e probióticos identificaram que tanto a oferta de prebiótico isolado quanto a associação com probiótico foram capazes de reduzir a magnitude das morbidades gastrointestinais em crianças com TEA^{61,62}.

Os resultados apoiam a necessidade de mais pesquisas sobre a eficácia desses tratamentos. A literatura mostra que crianças com TEA abrigam uma quantidade reduzida de bactérias benéficas quando comparadas a outros indivíduos⁵². Adams *et al.*⁴¹ observaram menores quantidades de *Bifidobacterium* e maiores níveis de *Lactobacillus*, em indivíduos com TEA. Importante salientar que ambas as espécies de bactérias são consideradas benéficas, pois afetam benéficamente o hospedeiro, uma vez que estimulam a proliferação e/ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon^{41,63}.

Na maioria dos estudos percebe-se que os gêneros mais utilizados como intervenção probiótica foram *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* pertencentes aos filos Actinobacteria e Firmicutes, respectivamente. De acordo com alguns autores, a resposta imune pode ser aumentada, quando um ou mais probióticos são consumidos simultaneamente e atuam sinergicamente, como parece ser o caso da administração conjunta desses dois gêneros de bactérias⁶⁴.

CONCLUSÃO

De fato, indivíduos com TEA apresentam comprometimentos no TGI que comprometem a qualidade de vida desses pacientes. Essa ligação entre o cérebro e intestino, ainda pouco esclarecida, demonstra a importância de estudos na perspectiva de se compreender as interações da microbiota intestinal com sintomas apresentados por pacientes com TEA. Nesse contexto, a utilização dos probióticos é uma intervenção terapêutica alternativa e promissora. Apesar da eficácia demonstrada em melhorar sintomas gastrointestinais e comportamentais mais ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários a fim de se padronizar as doses utilizadas assim como a intervenção referente a gêneros isolados ou a diversidade bacteriana. Portanto, acredita-se que a intervenção da colônia de *Lactobacillus*, administradas isoladamente ou em conjunto com outras cepas probióticas, possui uma chance maior de obter melhores resultados com a suplementação.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V (5. ed.; M.I.C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed. 2014; 848 p. Disponível em: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>.
2. Halladay AK, Bishop S, Constantino JN, Daniels AM, Koenig K, Palmer Kate et al. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Molecular Autism*. 2015; 6: 36. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0019-y>
3. Genuis J, Bouchard TP. Celiac Disease Presenting as Autism. *Journal of Child Neurology*. 2010; 25 (1): 114-119. <https://doi.org/10.1177/0883073809336127>
4. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*. 1968;35(4):100-36. PMID: 4880460.
5. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing Paternal Age and Autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1026–1032. doi:10.1001/archpsyc.63.9.1026
6. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum

- disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(2):151-157.
doi: 10.1001/archpedi.159.2.151
7. Griesi OK, Sertié AL. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. *Einstein.* 2017; 15(2): 233-238. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167945082017000200233&lng=en. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4020>.
 8. Caroline GM, de Theije, Jiangbo Wu, Silva SL, Patrick J, et al. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *European Journal of Pharmacology.* 2011;668(1):70-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.013>.
 9. Reichelt MD, Knivsbeg. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction.* 1970; 4. 308-319.
 10. Erić-Nikolić A, Matić IZ, Dorđević M, Milovanović Z, Marković I, Džodić R, et al. Serum DPPIV activity and CD26 expression on lymphocytes in patients with benign or malignant breast tumors. *Immunobiology.* 2011;216(8):942-6. doi: 10.1016/j.imbio.2011.01.005.
 11. Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi HJ. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol.* 2018 ;56(3):172-182. doi: 10.1007/s12275-018-8032-4.
 12. Pulikkan J, Maji A, Dhakan DB, Saxena R, Mohan B, Anto MM, et al. Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with Autism Spectrum Disorders. *Microb Ecol.* 2018;76(4):1102-1114. doi: 10.1007/s00248-018-

13. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-209.
14. Campion D, Ponzio P, Alessandria C, Saracco GM, Balzola F. Role of microbiota in the autism spectrum disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(4):333-350. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02493-5.
15. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54(10):987-991. doi: 10.1099/jmm.0.46101-0.
16. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, Putignani L. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients.* 2019; 11(11):2812. doi: 10.3390 / nu11112812
17. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;1;55(5):453-62. doi: 10.1002/glia.20467.
18. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *BrainBehav. Immun.* 2012; 26:383–392. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
19. Balbuena Rivera Francisco. Breve revisión histórica del autismo. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2007;27(2):61-81. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021157352007000200006&lng=es.
20. Rapin I, Tuchman R. Onde estamos: Visão geral e definições. In Tuchman R, Rapin I. *Autismo: Abordagem Neurobiológica.* 2009; 67-83.

21. Freeman S, Kasari C. Parent-child interactions in autism: characteristics of play. *Autism*. 2013;17(2):147-61. doi: 10.1177/1362361312469269.
22. Organização Mundial de Saúde (OMS). Autism spectrum disorders. 2018; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/en/>.2018.
23. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009;65(6):591-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203.
24. Cardoso A, Veloso C, Magalhães M, Nogueira M. Manual de orientação: Transtorno do Espectro do Autismo. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. 2019;5: 1-24.
25. Hare E, R H. Síndrome do cromossomo X frágil. In: Halpern R, Yorado MY. Manual de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Manole. 2015;407–22.
26. Halpern R. Transtorno do espectro autista. Manual de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Manole. 2015;455–70.
27. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res*. 2012;5(2):101-8. doi: 10.1002/aur.237.
28. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996 ;37(1):89-126. doi: 10.1111/j.1469-7610.1996.tb01381.
29. George B, Leena ML, Nair MKC. Autism spectrum disordersaetiopathogenesis. *J Clin Diag Res*. 2018;12(7):SE1-5. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2018/36431.11751>

30. Lefebvre A, Beggiato A, Bourgeron T, Toro R. Neuroanatomical Diversity of Corpus Callosum and Brain Volume in Autism: Meta-analysis, Analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange Project, and Simulation. *Biol Psychiatry*. 2015;78(2):126-34. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.010.
31. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et al. Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500-8. doi: 10.1111/jcpp.12351.
32. Ouss-Ryngaert L, Alvarez L, Boissel A. Autism and prematurity: state of the art for the clinical geneticista. *Arch Pediatr*. 2012;19(9):970-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2012.06.007>
33. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014;311(17):1770–1777. doi:10.1001/jama.2014.4144
34. Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol*. 2016;14;22(46):10093-10102. doi:10.3748/wjg.v22.i46.10093.
35. Tveiten D, Finvold A, Andersson M, Reichelt K. Peptides and Exorphins in the Autism Spectrum. *Open Journal of Psychiatry*. 2014; 4:275-287. doi: 10.4236/ojpsych.2014.43034.
36. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes*. 2015 ;39(9):1331-1338. doi:10.1038/ijo.2015.84.

37. Thomas RH, Meeking MM, Mephram JR, Tiechenoff S, Possmayer F, Liu S, et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 153. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-153>.
38. MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 29; 26:28177. doi: 10.3402/mehd.v26.28177.
39. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
40. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010;125 Suppl 1:S1-18. doi:10.1542/peds.2009-1878C.
41. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;16:11:22. doi:10.1186/1471-230X-11-22.
42. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444-53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008.

43. Kang D-W, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB, et al. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *PLoS ONE*. 2013; 8(7): e68322. <https://doi.org/10.1371>.
44. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014 ;16;156(1-2):84-96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
45. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):418-24. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5.
46. Hsiao EY, Patterson PH. Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6. *Brain Behav Immun*. 2011;25(4):604-15. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.017.
47. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*. 2000;15(7):429-35. doi: 10.1177/088307380001500701.
48. Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J*. 2009;13;420(2):211-9. doi: 10.1042/BJ20082222.
49. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol*. 2004; 70: 59-64. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004>.

50. O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):274-84. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.009.
51. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012 ;10(11):735-42. doi: 10.1038/nrmicro2876.
52. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun.* 2014; 38:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015.
53. Gibson G, Hutkins R., Sanders M, Prescott S, Reimer R, Salminen S, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
54. Critchfield JW, Hemert S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. The Potential Role of Probiotics in the Management of Childhood Autism Spectrum Disorder. *Gastroenterology Research and Practice,* 2011;8. <https://doi.org/10.1155/2011/161358>.
55. Kaluzna-Czaplinska J, Blaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition.* 2012; 28 (2), 124–126. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.002>.
56. Shaw W, Kassen E, Chaves E. Increased urinary excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. *Clin Chem.* 1995;41(8):1094-104.
57. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the

- role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*. 2016; 4; 16:183. doi: 10.1186/s12888-016-0887-5.
58. 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. *Nutr Neurosci*. 2018;21(9):676-681. doi: 10.1080/1028415X.2017.1347746.
59. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(9):659-669. doi: 10.1089/cap.2018.0156.
60. Liu YW, Liong MT, Chung YE, Huang HY, Peng WS, Cheng YF, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11;11(4):820. doi: 10.3390/nu11040820.
61. Niu M, Li Q, Zhang J, Wen F, Dang W, Duan G, et al. Characterization of Intestinal Microbiota and Probiotics Treatment in Children With Autism Spectrum Disorders in China. *Front Neurol*. 2019; 5; 10:1084. doi: 10.3389/fneur.2019.01084.
62. 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;9(1):14e0210064. doi: 10.1371/journal.pone.0210064.
63. Saad SMI. Probióticos e Prebióticos: o estado da arte. *Rev. Bras. Cienc. Farm*. 2006; 42(1): 1-16. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>.

64. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(2):229-38. doi:10.1016/S0002-8223(01)00060-8.

Tabela I: Estudos que avaliaram a suplementação de probióticos no transtorno do espectro autista

AUTOR/ ANO	DESENHO EXPERIMENTAL	AMOSTRA (N)	TEMPO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Kaluzna-Czaplinska <i>et al.</i> , 2012 ⁵⁵	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	22 crianças (2 meninas/20 meninos com TEA (4 e 10 anos)	2 meses	<i>Lactobacillus acidophilus</i> Dose: cepa Rosell-11, contendo 5 x 10 ⁹ CFU /g) Dose: 2x/ dia	- Diminuição significativa em DA e DA / LA - Sugestão de melhoria na capacidade de concentração e cumprimento de ordens
Santocchi, <i>et al</i> 2016 ⁵⁷	Ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado por placebo	100 crianças com TEA (18 – 72 meses) Grupo 1 Sintomas GI e probiótico Grupo 2 Sintomas GI e placebo Grupo 3 Sem sintomas GI e probiótico. Grupo 4 Sem sintomas GI e placebo	6 meses	Mistura (Vivomixx): 8 cepas de probióticos: <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. Infantis</i> , <i>Lactobacillus</i> (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i>). Dose: Dois pacotes (900 bilhões de bactérias) diariamente durante 1 mês e um pacote (450 bilhões de bactérias) diariamente por 5 meses	- Redução dos custos gerais. - Melhora da conformidade e adesão ao tratamento

AUTOR/ ANO	DESENHO EXPERIMENTAL	AMOSTRA (N)	TEMPO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Shaaban <i>et al</i> , 2017 ⁵⁸	Estudo prospectivo e aberto	30 crianças autistas 30 controles saudáveis (5 a 9 anos)	3 meses	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacteria longum</i> Dose: 5g/d (cada grama contém 100 × 10 ⁶ UFC)	Aumentos de bifidobactérias e lactobacilos nas fezes de crianças com autismo. - Redução do peso corporal e melhora na gravidade do autismo (ATEC), e sintomas gastrointestinais (6-GSI) em comparação com a linha de base.
Liu <i>et al</i> , 2018 ⁶⁰	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Intervenção: 40 meninos com TEA Controle: 38 meninos com TEA (7-15 anos)	4 semanas	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 Dose: 3×10 ¹⁰ UFC Controle: Celulose microcristalina	- Melhora de alguns sintomas, principalmente aqueles associados a comportamentos perturbadores e de quebra de regras e hiperatividade/ impulsividade. - Eficácia da intervenção PS128 pareceu ser dependente da idade.
Sanctuary <i>et al.</i> , 2019 ⁶²	Estudo randomizado, duplo-cego controlado	8 crianças com TEA e comorbidades GI (2 a 11 anos)	12 semanas.	<i>Bifidobacterium longum infantis</i> (2×10 ⁹ UFC)+ prebiótico (Produto de colostro bovino-PCB) Controle: PCB	-Redução na frequência de sintomas gastrointestinais.

AUTOR/ ANO	DESENHO EXPERIMENTAL	AMOSTRA (N)	TEMPO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Niu <i>et al</i> , 2019 ⁶¹	Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo	154 crianças: - 114 crianças com diagnóstico de TEA - 40 crianças neurotípicas (3 e 8 anos)	4 semanas	- Probiótico em pó liofilizado e solúvel em água; mix de cepas de bactérias - Cada cepa tem 1 bilhão de UFC/grama - Dose: 6 g/dia	Em combinação com o treinamento ABA, o tratamento com probióticos pode trazer benefícios para crianças com TEA com e sem sintomas GI.
Arnold <i>et al</i> , 2019 ⁵⁹	Ensaio piloto de viabilidade aleatória, <i>crossover</i>	10 crianças com TEA, ansiedade e sintomas GI 6 (suplemento depois placebo) 4 (placebo depois suplemento) (3-12 anos)	8 semanas com um "washout" de 3 semanas	Mistura de probióticos VISBIOME: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>bifidobactérias</i> (<i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Bifidobacterium breve</i>), <i>S. thermophiles</i> e amido. Dose: 1/2 pacote de pó probiótico: 900 bilhões de bactérias (2x/dia)	Desfechos na direção de melhora com probiótico em relação ao placebo. VISBIOME é um tratamento seguro em crianças com TEA e sintomas GI, mas a eficácia para a qualidade de vida não foi comprovada.

AUTOR/ ANO	DESENHO EXPERIMENTAL	AMOSTRA (N)	TEMPO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Wang <i>et al</i> , 2020 ⁵²	Estudo, randomizado e controlado por placebo	50 Crianças Grupo com TEA n= 26 (24 meninos e 2 meninas). Grupo controle com crianças saudáveis n=24 (22 meninos e 2 meninas)	30, 60 e 108 dias	<i>Bifidobacterium infantis</i> Bi-26, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Bifidobacterium lactis</i> BL-04 e <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37+FOS Dose: 10 ¹⁰ UFC pacote/dia	Os AGCC em crianças com autismo aumentaram significativamente após a intervenção de probióticos + FOS. - Diminuição da serotonina e o aumento do ácido homovanílico (metabólito urinário da dopamina) após a intervenção com probióticos + FOS no grupo de crianças com TEA.

TEA = Transtorno do Espectro Autista; GI = Gastrointestinal; UFC = Unidade formadora de colônia; DA = D-arabinitol; LA = L-arabinitol; ABA = *Applied behavior analysis*; ATEC = *Autism Treatment Evaluation Checklist*; AGCC = Ácidos Graxos de Cadeia Curta GSI= Sintomas Gastrointestinais; FOS = Frutooligossacarídeos.