

PROBIÓTICOS E COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES AUTISTAS: QUAL A RELAÇÃO ENTRE ELES?

PROBIOTICS AND BEHAVIOR OF AUTISTIC CHILDREN AND ADOLESCENTS: WHAT IS THE RELATIONSHIP BETWEEN THEM?

Yumi Juliana Watanabe **Kuramoto**¹, Nair Augusta de Araújo Almeida **Gomes**²

RESUMO

Introdução: Alterações gastrointestinais são frequentemente relatadas em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA), frente a isso, o aumento significativo de casos no Brasil e no mundo convida as pesquisas a encontrarem tratamentos focados na melhora da disbiose neste público. É sabido que os probióticos são fundamentais para o equilíbrio da microbiota intestinal e melhora dos sintomas gastrointestinais. Além disso, pesquisas apontam a influência da saúde intestinal nos comportamentos por meio da via intestino-cérebro. **Objetivo:** Examinar o papel clínico da intervenção com probióticos em crianças e adolescentes com TEA. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa baseada na pesquisa de artigos originais dos últimos 10 anos nos bancos de dados Web of Science e PubMed, nos idiomas português e inglês, utilizando as palavras-chave "Probióticos", "Probiotics", "Autism Spectrum Disorder" e "Transtorno do Espectro Autista". **Discussão:** Estudos mostraram efeitos positivos e significativos ($p < 0,05$) nos comportamentos associados a fala/comunicação, hiperatividade e comportamentos disruptivos. A suplementação de probióticos em crianças autistas resultou em redução dos níveis de bactérias e melhorias no quadro geral. A análise comparativa entre microbiotas de crianças autistas e não autistas indicou diferenças marcantes, sugerindo disbiose intestinal no TEA. Destaca-se a relação entre distúrbios gastrointestinais e comportamentais, com evidências de alterações na permeabilidade intestinal e no sistema imunológico. Os probióticos influenciam positivamente o funcionamento adaptativo e multissensorial em crianças com TEA. **Conclusão:** Conclui-se que os probióticos são possivelmente eficazes na melhora de alguns sintomas do autismo, principalmente ao utilizar os probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *delbrueckii* e *plantarum* PS128 e *Bifidobacterium rhamnosus*.

PALAVRAS-CHAVE: Microbioma Gastrointestinal; Comportamento Estereotipado; Eixo Encéfalo-Intestino; Suplementos Nutricionais; Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal changes are frequently reported in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder (ASD), given this, the significant increase in cases in Brazil and around the world invites research to find treatments focused on improving dysbiosis in this population. It is known that probiotics are essential for balancing the intestinal microbiota and improving gastrointestinal symptoms. Furthermore, research points to the influence of intestinal health on behaviors through the gut-brain pathway. **Objective:** To examine the clinical role of probiotic intervention in children and adolescents with ASD. **Methods:** A narrative review was carried out based on the search for original articles from the last 10 years in the Web of Science and PubMed databases, in Portuguese and English, using the keywords "Probióticos", "Probiotics", "Transtorno do Espectro Autista" and "Autism Spectrum Disorder". **Discussion:** Studies have shown positive and significant effects ($p < 0.05$) on behaviors associated with speech/communication, hyperactivity and disruptive behaviors. Probiotic supplementation in autistic children resulted in a reduction in bacteria levels and improvements in the general condition. Comparative analysis between microbiota from autistic and non-autistic children indicated marked differences, suggesting intestinal dysbiosis in ASD. The relationship between gastrointestinal and behavioral disorders stands out, with evidence of changes in intestinal permeability and the immune system. Probiotics positively influence adaptive and multisensory functioning in children with ASD. **Conclusion:** It is

concluded that probiotics are possibly effective in improving some symptoms of autism, especially when using the probiotics *Lactobacillus acidophilus*, *delbrueckii* and *plantarum* PS128 and *Bifidobacterium rhamnosus*.

KEYWORDS: Enteric Bacteria; Stereotyped Behavior; Brain-Gut-Microbiome Axis; Nutritional Supplements; Autistic Spectrum Disorder.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem como definição um transtorno heterogêneo complexo com deficiência global do neurodesenvolvimento e é caracterizado pelo amadurecimento anormal do cérebro, podendo comprometer habilidades de comunicação, prejuízos na interação social e no raciocínio, levando a padrões comportamentais repetitivos e interesses restritivos. A sua etiologia ainda não é clara, porém alguns estudos já apontaram algumas possíveis causas, como: anormalidades genéticas, desregulação do sistema imunológico, inflamação e fatores ambientais¹⁻⁷.

Os critérios de diagnósticos clínicos são observados em crianças a partir de 1 ano de idade e geralmente estão associados a alterações ao longo da vida⁸. Entretanto, o diagnóstico clínico de acordo com o Manual de Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), geralmente é feito até os 3 anos de idade. Além disso, outras condições são relatadas no TEA, incluindo sintomas gastrointestinais (GI), convulsões, ansiedade, distúrbios do sono e disfunção imune, essas condições podem afetar a qualidade de vida individual e familiar e aumentar o custo e complexidade da assistência médica^{9,10}.

Estudos do *Centers for Disease Control and Prevention* – Estados Unidos da América (CDC-EUA) estimaram que no ano de 2018, 1 em cada 44 crianças com 8 anos de idade tinha TEA, porém a prevalência e a idade média de identificação variavam amplamente entre os diferentes locais pesquisados. Já na última pesquisa, publicada em 2021, a prevalência foi de 1 para 36 nascidos vivos, que é 22% maior que o resultado do estudo anterior¹¹.

Os sintomas gastrointestinais como a diarreia, constipação e dor abdominal, são frequentemente observados em crianças com TEA, chegando a uma prevalência de 70%¹². Algumas evidências têm mostrado que as comorbidades gastrointestinais podem ter efeitos secundários sobre os comportamentos problemáticos no TEA¹³. Nos últimos anos, estudos científicos relataram uma associação entre a microbiota intestinal e a fisiopatologia do TEA por meio do eixo intestino-cérebro¹⁴.

A microbiota intestinal composta pelo microbioma refere-se a microrganismos, principalmente bactérias, fungos, vírus, archaea, bacteriófagos e protozoários que habitam

permanentemente ou transitoriamente o intestino, especialmente o delgado e o cólon¹⁴.

De acordo com a *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro¹⁵. Os probióticos visam restaurar o equilíbrio normal da microbiota intestinal humana e demonstraram ser eficazes no tratamento de alguns distúrbios gastrointestinais^{16,17}. Estudos sugerem que os probióticos também podem ser benéficos no tratamento de sintomas psicológicos, como a depressão e a ansiedade^{18,19}.

É teorizado que existe uma interação complexa entre o cérebro e o trato gastrointestinal denominado "eixo intestino-cérebro", sendo assim a microbiota intestinal desempenha um papel importante na modulação desse eixo e a disbiose pode ter efeitos negativos não apenas no trato gastrointestinal (TGI), mas também nos sintomas psicológicos¹⁹. Em particular, há algumas evidências de que os probióticos são capazes de aliviar os sintomas gastrointestinais, bem como melhorar os problemas comportamentais em crianças com TEA²⁰.

Embora atualmente várias evidências científicas abordam acerca da suplementação de probióticos no TEA, ainda não há um consenso sobre a relação deles no comportamento dessas crianças. Sendo assim, esta revisão tem como objetivo examinar o papel clínico da intervenção com probióticos no comportamento desse público.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre os estudos disponíveis referente aos efeitos da suplementação de probióticos no comportamento de crianças e adolescentes com TEA. Foram reunidos estudos dos últimos 10 anos, nos idiomas português e inglês, provenientes das seguintes bases de dados: *Web of Science* e *PubMed*. As palavras-chave utilizadas foram "Probióticos", "Transtorno do Espectro Autista" e seus respectivos termos em inglês. Os critérios de exclusão utilizados foram dissertações e teses, estudos de revisão e aqueles realizados com animais. A pesquisa dos artigos foi realizada no período de agosto de 2022 a maio de 2023.

A estratégia de busca ocorreu da seguinte forma: pesquisa por descritores, seleção do período de publicação e dos

idiomas, leitura completa de títulos e resumos, selecionando aqueles que abordaram o tema e que atenderam aos objetivos do estudo, e excluindo os que não atenderam aos mesmos critérios. A segunda etapa consistiu na avaliação dos estudos completos através de leitura analítica, permitindo a seleção dos dados-chave para alcançar o objetivo deste estudo. Por fim, a terceira etapa correspondeu à compilação, comparação e apresentação dos estudos, permitindo a construção de conclusões acerca dos principais resultados evidenciados na análise selecionada.

RESULTADOS

Foram analisados 4 (quatro) ensaios clínicos longitudinais para esta revisão de literatura (Quadro 1), sendo 3 (três) randomizados com placebos controlados e 2 (dois) duplo-cego. Um artigo não trouxe com clareza o desenho do estudo. Quanto ao público, as pesquisas tiveram crianças e adolescentes de 18 meses a 16 anos, dos Estados Unidos da América, Egito, China e Itália. O número amostral variou de 33 a 85 participantes, com um total de $n = 228$ e o tempo de intervenção oscilou de 4 (quatro) semanas a 6 (seis) meses.

O comportamento dos participantes foi avaliado por diferentes escalas de triagem, sendo elas:

Austim Treatment Evaluation Checklist (ATEC): Esse instrumento é dividido em 4 (quatro) subescalas: comunicação de fala/linguagem (14 itens: pontuação varia de 0 a 48), sociabilidade (20 itens: pontuação varia de 0 a 40), consciência sensorial/cognitiva (18 itens: pontuação varia de 0 a 36) e saúde física/comportamental (25 itens: pontuação varia de 0 a 75). A pontuação total do questionário é de 179 e quanto mais alta, maior indicativo de dificuldades e gravidade no TEA²¹.

Autism Behavior Checklist-T (ABC-T): Questionário de 47 itens utilizado para avaliar problemas comportamentais em crianças com deficiências intelectuais e de desenvolvimento. Ferramenta dividida em 5 (cinco) subescalas, incluindo: problemas relacionados ao sensorial, relacionamento, uso corporal e de objetos, linguagem social e autoajuda. Dentre as subescalas, os participantes eram classificados em SIM (se, com sintoma) e NÃO (se, sem sintoma)²².

Social Responsiveness Scale (SRS – versão Taiwan): Contém 65 itens com o intuito de avaliar a comunicação e interações sociais, assim como interesses restritos e comportamentos repetitivos²³. Essas avaliações são listadas em consciência social, comunicação social, emoção social e maneirismo autista²⁴.

Child behavior checklist (CBCL): Questionário com 113 questões que avalia 8 (oito) escalas de síndrome com base empírica, incluindo comportamentos agressivos, ansiedade, problemas de atenção, comportamento de quebra de

regras, queixas somáticas, problemas sociais, problemas de pensamento e problemas de abstinência²⁵⁻²⁷.

Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) e Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I): Esses 2 (dois) questionários compreendem itens medidos em uma escala de sete pontos que são avaliados por um clínico para determinar a gravidade e a melhora dos sintomas, respectivamente²⁸.

SNAP-IV: Utilizado para avaliar crianças e adolescentes com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e Transtorno de Oposição Desafiante (TOD). A versão de Taiwan tinha 26 itens e indicava sintomas do TDAH e TOD que estão no DSM- IV^{24,29-31}.

Autism Diagnostic Observation Schedule – second edition (ADOS-2): Avaliação semiestruturada considerada padrão-ouro para o diagnóstico de TEA. Sua pontuação varia de 0 a 28, quanto mais pontos, maior a gravidade do TEA^{32,33}.

Autism Diagnostic Observation Schedule - calibrated severity score (ADOS-CSS): Foi criado para padronizar e comparar as pontuações do ADOS-2 em diferentes módulos e idades. Esse instrumento é utilizado para avaliar a criança ao longo do tempo e identificar melhora ou piora na gravidade do transtorno. Ele pode variar em uma escala de 1 a 10, onde a pontuação mais alta indica maior gravidade do Autismo^{8,32,33}.

Foram utilizadas as seguintes escalas como principais métodos de avaliação: ADOS-CSS, já citada anteriormente, Escalas de Comportamento Adaptativo Vineland – Segunda Edição (VABS – II) e Perfil Sensorial (SP)³⁴.

Em todos os estudos houve intervenções com probióticos, porém cada um utilizou uma combinação diferente. Os grupos controle receberam como placebo celulose microcristalina e maltose e dióxido de silício. Porém, em um dos estudos, os participantes receberam um imunomodulador com peptidoglicano, peptídeos muramila e componentes com nucleotídeos de DNA derivados de *Lactobacillus rhamnosus* (Del-Immune V) juntamente aos probióticos³⁵.

Os trabalhos dessa revisão analisaram os efeitos da suplementação de probiótico na melhora do comportamento de crianças e adolescentes com TEA. Para avaliar e comparar os resultados, os pesquisadores utilizaram as ferramentas em forma de questionários. O tempo de avaliação foi diferente entre os estudos.

Quadro 1. Principais características dos estudos selecionados sobre os efeitos da suplementação de probióticos no comportamento de crianças e adolescentes com TEA.

N	Idade	Cepas Probiótico	Posologia/Duração	Desfecho	Referência
N = 33	3-16 anos	Delpro® 10 bi UFC (<i>Lactobacillus acidophilus, casei, delbrueckii</i>) 2 bi UFC <i>Bifidobacteria longum, bifidum</i> 8mg de pó Del-Immune V	3 vezes ao dia por 6 meses	Diminuição significativa do escore ATEC (p < 0,05). Indica a diminuição da gravidade dos sintomas de TEA. - Escore fala/linguagem/comunicação: redução média de 11,3% (p<0,05), 56% relataram melhoria. - Escore sociabilidade: redução média de 22,9% (p<0,05), 75% relataram melhoria - Escore consciência sensorial/cognitiva: redução média de 11,5% (p<0,05), 72% relataram melhoria - Escore saúde física/comportamental: redução média de 25% (p<0,05), 92% relataram melhoria.	35
30 com TEA 30 controles sem TEA	5-9 anos	5g de Pool de probióticos – 100 x 106 UFC (<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus e Bifidobacteria longum</i>)	1 vez por dia por 3 meses	- Redução dos escore ATEC de fala/linguagem/comunicação (p<0,017) - Melhora na sociabilidade (p<0,001) - Melhora na consciência sensorial/cognitiva (p<0,026) - Melhora nos domínios de saúde/físico/comportamento (p<0,0001)	36
39 receberam PS128 41 receberam placebo	7-15 anos	10 bi UFC <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 com celulose microcristalino Grupo placebo: celulose microcristalino	1 vez por dia por 4 semanas	ABC-T - Redução de uso do corpo e de objetos (p<0,04) SRS - Redução no escore total (comunicação social, maneirismo do autismo, consciência social e emoção social) (p<0,04) CBCL - Redução no escore de ansiedade e comportamento de quebra de regras (p<0,02) SNAP-IV - Redução na hiperatividade e impulsividade (p<0,04) e oposição e desafio (p<0,045)	22
42 receberam suplemento 43 receberam placebo	18-72 meses	450 bi UFC: <i>Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, logum, infantis, Lactobacillus acidophilus, plantarum, para-casei, delbrueckii subsp. bulgaris</i> Grupo placebo: maltose e dióxido de silício	2 sachês 2 vezes ao dia no 1º mês de tratamento e 1 sachê por dia nos 5 meses seguintes	Grupo NGI Diminuição significativa no escore ADOS-CSS totais (p<0,026) Diminuição significativa no Efeito Social ADOS-CSS (p<0,027) Grupo GI Diminuição significativa (p<0,05) no funcionamento adaptativo (VABS – II) Normalização do Perfil Sensorial – processamento multissensorial (p<0,013)	34

Fonte: Elaborado pelos autores. **Legenda:** UFC: Unidades Formadoras de Colônia; ATEC: *Autism Treatment Evaluation Checklist*; TEA: Transtorno do Espectro Autista; ADOS-CSS: *Autism Diagnostic Observation Schedule - Calibrated Severity Score*; ABC-T: *Autism Behavior Checklist-T*; SRS: *Social Responsiveness Scale*, CBCL: *Child Behavior Checklist*; NGI: Ausência de Sintomas Gastrointestinais; GI: Presença de Sintomas Gastrointestinais; VABS-II: *Vineland Adaptive Behavior Scales – Second Edition*.

DISCUSSÃO

Foi utilizado como critério de avaliação o aumento ou redução do escore ATEC. Dentre os resultados, os pacientes tiveram melhoras expressivas (p<0,05) nos escores de fala/linguagem/comunicação, sociabilidade, consciência sensorial/cognitiva e de saúde físico/comportamental após a utilização de cepas probióticas^{35,36}. Em um estudo com 10 crianças autistas, a suplementação com probióticos durante 5 semanas resultou em uma diminuição dos níveis de bactérias entéricas e declínio significativo (p<0,05) em

todas as subescalas do questionário ATEC, com melhora geral de 30,17% no quadro³⁷.

No primeiro ensaio clínico que foram utilizados os quatro questionários (ABC-T, SRS, CBCL e SANP-IV) para avaliar as mudanças após a intervenção com probióticos, eles apresentaram resultados significativos e positivos, embora o tempo de intervenção tenha sido de apenas 4 semanas²². Quando comparado aos outros estudos presentes nesta revisão, considerou-se um tempo curto para analisar todos os possíveis efeitos e eficácias.

Em um dos estudos dividiu-se os participantes em 2 (dois) grupos, GI (presença de sintomas gastrointestinais) e NGI (ausência de sintomas gastrointestinais), e cada um dos grupos foi dividido em grupo controle e intervenção³⁴. Nesta pesquisa, o grupo NGI - intervenção teve um declínio significativo na pontuação ADOS – CSS, o que não ocorreu no grupo NGI - controle. Esses resultados sugerem que as intervenções com probióticos poderiam ter efeitos diferentes dependendo do tipo de microbiota presente nas crianças com TEA, dos dois diferentes grupos, com sintomas gastrointestinais e sem sintomas gastrointestinais^{38,39}.

Em estudos publicados anteriormente já havia sido afirmado que as diferenças de microbioma intestinal independem da presença de sintomas gastrointestinais. A partir disso, foram analisadas diferentes microbiotas de crianças com TEA e concluíram que entre elas houve diferentes níveis e tipos de bactérias, não sendo possível caracterizar a microbiota de crianças atípicas (com TEA)^{40,41}. Um achado em comum foi a distinção entre as microbiotas de crianças típicas (sem TEA) e atípicas^{38,39}. Em pacientes autistas, foram identificados uma menor variedade microbiana, com uma diminuição de *Prevotella*, *Corprococcus* e *Veillonellaceae* e um aumento da proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes*, além de altos níveis de *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* e *Sutterella* e alta prevalência de *Clostridium* quando comparados com pacientes sem autismo^{42,43}.

Porém, quando compararam a microbiota de crianças com TEA e com e sem disfunção gastrointestinal funcional (DGIF), eles encontraram um aumento da bactéria *R. torques* em crianças com DGIF. Então, eles concluíram que pode existir uma diferença microbiana entre esses dois grupos⁴⁴.

Alguns pesquisadores compararam a relação da presença de DGIF e de distúrbios comportamentais em crianças com TEA. Os achados de desordens comportamentais foram mais frequentes em crianças com DGIF do que em crianças sem DGIF^{38,45,46}. Um estudo concluiu que as potenciais causas de sintomas gastrointestinais em crianças com TEA se deve a problemas funcionais e não fisiológicos ou orgânicos⁴⁷.

As doenças funcionais são caracterizadas pela presença de sintomas, porém sem uma causa clara ou específica e sem alterações em exames ou testes clínicos. Já as doenças orgânicas ou fisiológicas, são causadas por uma disfunção ou alteração em um órgão ou sistema específico do corpo, levando a alterações bioquímicas. Os autores ressaltam que dependendo da condição, funcional ou orgânica, a forma de tratamento também muda, podendo ser por exemplo, terapias ou medicamentos, respectivamente⁴⁸.

Essa relação entre DGIF e distúrbios comportamentais pode estar associada ao eixo intestino-cérebro, onde alterações no cérebro prejudicam as funções gastrointestinais e alterações gastrointestinais podem causar uma disfunção cerebral^{38,46,45}. Isso porque o eixo intestino-cérebro tem

uma conexão bidirecional, isso significa que há ligações por fibras vagais aferentes e eferentes. Os sinais aferentes transmitem informações do trato gastrointestinal para o cérebro, como citocinas, metabólitos, produtos intestinais e moléculas neuroativas. Já os sinais eferentes, passam informações do cérebro para o intestino. Pesquisas sugerem que nesta via, 90% das fibras vagais são aferentes, ou seja, o intestino é mais transmissor do que receptor^{14,49-53}.

Em um outro estudo, foi relatado uma variação notável entre as microbiotas de crianças típicas e atípicas⁵⁴. A quantidade de clostrídios nas fezes de crianças com TEA foi maior, sendo encontradas 9 espécies diferentes das de crianças sem TEA⁴³. Outras duas pesquisas também concluíram que crianças autistas têm maiores concentrações de *Lactobacillus* e menores de *Bifidobacterium*, portanto esse desequilíbrio entre as bactérias benéficas sugere uma disbiose no intestino das crianças com TEA⁵⁴. A disbiose intestinal ocorre devido ao desequilíbrio do microbioma intestinal, que é influenciado por múltiplos fatores ambientais, como elevada carga de estresse, alimentação inadequada para aquela criança e estilo de vida, além do alto impacto do estado imunológico do indivíduo.

Um dos mecanismos que explica a influência da disbiose no comportamento é o aumento da permeabilidade intestinal, constantemente encontrada em crianças autistas. A causa disso é a diminuição da expressão de proteínas responsáveis pela formação da barreira endotelial e pelo aumento da expressão de proteínas formadoras de poros de *tight junctions*. A alteração dessa permeabilidade pode contribuir para a entrada de metabólitos bacterianos, como o lipopolissacarídeos (LPS), e ácidos graxos de cadeia curta, isso pode causar uma inflamação através da ligação ao receptor *Toll-like 4*, afetando o sistema nervoso central (SNC) por meio da alteração de níveis de citocinas⁵⁵⁻⁵⁷.

Em um ensaio clínico, os autores identificaram que a melhora da gravidade do autismo foi fortemente correlacionada com a melhora dos sintomas gastrointestinais após a suplementação de probióticos³⁶. Outrossim, os probióticos têm um importante papel na estimulação da imunidade, redução do crescimento excessivo de patógenos e no fortalecimento da barreira intestinal com o aumento da expressão de mucina, que é uma classe de glicoproteínas com cadeias polipeptídicas longas e ramificadas responsáveis pelo revestimento protetor, principalmente do TGI, por causa da sua alta viscosidade. Além disso, a mucina também desempenha um papel importante no equilíbrio da microbiota intestinal, já que ela favorece no crescimento de bactérias benéficas para o intestino⁵⁷⁻⁶⁰.

Uma outra explicação para essa alteração da permeabilidade intestinal é o desequilíbrio dos genes CLDN-5 e CLDN-12 responsáveis por essa regulação e que

são comumente encontrados em pessoas autistas. Esses genes foram encontrados superexpressos no córtex e cerebelo. A explicação para essa elevada quantidade é a menor integridade da barreira hematoencefálica (BHE), responsável por regular o transporte de substâncias do sangue para o SNC, e por consequência, uma resposta compensatória dos componentes responsáveis pelo *tight junctions*⁵⁶.

No grupo de crianças com TEA e sintomas gastrointestinais, foi observado efeito positivo no funcionamento adaptativo, vias de desenvolvimento e no processamento multissensorial após a intervenção com probióticos. Isso ocorre porque a ação dos probióticos na disbiose intestinal poderia reduzir o desconforto e a interocepção causados pelo SGI, e assim melhorar o processo de integração multissensorial, que é afetado pela quebra dos estímulos interoceptivos causados pela disbiose³⁴.

Por outro lado, temos a explicação de que a disbiose pode influenciar os neurotransmissores que desempenham um papel nas vias de desenvolvimento sensorial. Sendo assim, pesquisadores afirmam que as dificuldades no processamento multissensorial têm sido relacionadas ao sistema serotoninérgico cujo níveis são modulados pela microbiota intestinal⁶¹.

Um outro achado foi o aumento das células micróglia que são uma consequência da inflamação cerebral e que pode levar ao mal funcionamento das sinapses. Isso se justifica porque durante a inflamação, o cérebro libera um metabólito conhecido por atuar no comportamento social, a arginina vasopressina⁶².

Além disso, também foram encontradas uma baixa produção de GABA (ácido gama-aminobutírico), um

neurotransmissor inibitório responsável pela regulação da atividade neuronal, promovendo relaxamento, redução da ansiedade, indução ao sono e regulação do humor. As células de *Purkinje* são as produtoras de GABA, porém são vulneráveis a neurotoxina produzida por *Clostridium tetani*. Com isso, podemos pensar na relação das quantidades elevadas de *Clostridium spp.* com a diminuição de células de *Purkinje* em crianças com TEA⁶³⁻⁶⁵.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos verificaram que os probióticos têm efeitos benéficos nas manifestações comportamentais do TEA. Probióticos podem ser recomendados para crianças com TEA como terapia adjuvante, pois podem afetar e normalizar a composição da microbiota gastrointestinal.

Como o TEA cobre um amplo espectro de problemas comunicativos e comportamentais torna-se quase impossível uma terapia única e totalmente eficaz. Várias terapias foram desenvolvidas para lidar com o TEA. Os probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *delbrueckii* e *plantarum PS128* e *Bifidobacterium rhamnosus* foram os mais frequentes nos estudos pesquisados. Eles se mostraram possivelmente eficazes na melhora de alguns sintomas do autismo, principalmente aqueles associados com a fala/comunicação, comportamentos disruptivos/quebra de regras e hiperatividade/impulsividade.

Todas essas descobertas podem abrir caminho para novas investigações a respeito do número, tipo, quantidade e duração da suplementação dos probióticos para os autistas com o objetivo de melhorar a efetividade dos tratamentos no TEA.

AFILIAÇÃO

1. Graduada em Nutrição pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição, Goiânia, Goiás, Brasil.
2. Docente do curso de graduação em Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição, Goiânia, Goiás, Brasil. nairaugustaalmeida@yahoo.com.br

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um link para o Creative Licença Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Louis P. Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders? *Digest Dis Sci*. 2012;57(8):1987-1989.
2. De Filippis M, Wagner KD. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(2):18-41.
3. Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiat*. 2019;9(1):43.
4. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2019;10:473.
5. Arakawa H. From multisensory assessment to functional interpretation of social behavioral phenotype in transgenic mouse models for autism spectrum disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11(592408):1-15.
6. Supekar K, Ryali S, Mistry P, Menon V. Aberrant dynamics of cognitive control and motor circuits predict distinct restricted and repetitive behaviors in children with autism. *Nat Commun*. 2021;12:3537.
7. Valentino F, Bruno LP, Doddato G, Giliberti A, Tita R, Resciniti S, et al. Exome sequencing in 200 intellectual disability/autistic patients:

- new candidates and atypical presentations. *Brain Sci.* 2021 Jul 16;11(7):936.
8. Lord C, Spence SJ. Autism spectrum disorders: phenotype and diagnosis. In: Moldin SO, Rubenstein JLR, editors. *Understanding autism: from basic neuroscience to treatment*. CRC Press/Routledge/Taylor & Francis Group. 2006;1-23.
 9. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One.* 2012;7(4):33224.
 10. Hossain MM, Khan N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, Ahmed HU, et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res.* 2020;287.
 11. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries.* 202;70(11):1-16.
 12. Alharthi A, Alhazmi S, Alburae N, Bahieldin A. The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):136.
 13. Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, Beversdorf DQ. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front Psychiatry.* 2019;10:194.
 14. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.
 15. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, 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 Gastro Hepat.* 2017;14(8):491-502.
 16. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastro.* 2004;38(6):104-6.
 17. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med.Infect.Dis.*2007;5(2):97-105.
 18. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disorders.* 2018 Mar 1;228:13-19.
 19. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-312.
 20. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disorders.* 2018;228:13-19.
 21. Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2016;4:1-5.
 22. Rimland B, Edelson M. Autism treatment evaluation checklist. Autism Research Institute. 1999.
 23. 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 Apr 11;11(4):820.
 24. Constantino JN, Gruber CP. *Social Responsiveness Scale (SRS) manual*. Los Angeles: Western Psychological Services, 2005.
 25. Gau SS, Shang CY, Liu SK, Lin CH, Swanson JM, Liu YC, et al. Psychometric properties of the chinese version of the Swanson, Nolan, and Pelham, version IV scale - parent form. *Int J Meth Psych Res.* 2008;17(1):35-44.
 26. Achenbach TM. *Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile*. Department of Psychiatry, University of Vermont. 1991.
 27. Wadsworth ME, Hudziak JJ, Heath AC, Achenbach TM. Latent class analysis of child behavior checklist anxiety/depression in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001 Jan;40(1):106-14.
 28. Kuo PH, Lin CC, Yang HJ, Soong WT, Chen WJ. A twin study of competence and behavioral/emotional problems among adolescents in Taiwan. *Behav. Genet.* 2004 Jan;34(1):63-74.
 29. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD, USA: U.S. Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
 30. THE MTA COOPERATIVE GROUP. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment study of children with ADHD. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999 Dec;56(12):1073-86.
 31. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):168-79.
 32. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Hou W, Ganvan CW, Eyberg SM, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment.* 2008 Sep;15(3):317-28.
 33. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev. Disord.* 2009;39(5):693-705.
 34. Wiggins LD, Barger B, Moody E, Soke G, Pandey J, Levy S. Brief Report: The ADOS calibrated severity score best measures autism diagnostic symptom severity in pre-school children. *J Autism Dev. Disord.* . 2019;49(7):2999-3006.
 35. Santocchi E, Guiducci L, Prospero M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Front Psychiatry.* 2020;11.
 36. West R, Roberts E. Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpo® probiotic and immunomodulator formulation. *J Probiotics Health.* 2013;1(3):107.
 37. Shaaban SY, Gendy YE, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HA, 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.
 38. Ray S, Sherlock A, Wilken T, Woods T. Cell wall lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised children. *Explore.* 2010; 9(1):1-5.
 39. Luna RA, Savidge TC, Williams KC. The brain-gut-microbiome axis: what role does it play in autism spectrum disorder? *Curr. Dev. Disord. Rep.* 2016; 3(1):75-81.
 40. 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.
 41. Kang DW, 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).
 42. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One.* 2013;8(10).
 43. Rose DR, Yang H, Serena G, Sturgeon C, Ma B, Careaga M, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun.* 2018;70:354-368.
 44. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with

- autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(22):1-13.
45. Wang L, Christophersen CT, Soric MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol. Autism.* 2013;4(1):42.
 46. Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief Report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 2012;42(7):1520–1525.
 47. Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, Kanne SM, Rosenberg D, Keefer A, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2013;41:165–176.
 48. 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):101-108.
 49. Furtado F, Katzman MA. Doença funcional versus doença orgânica: revisão sistemática da literatura. *Rev Psiq Clin.* 2017;44(2):53-58.
 50. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:115-133.
 51. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:39-71.
 52. Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks - a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther.* 2015;6:153-166.
 53. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015;125(3):926-938.
 54. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Sep;13(9):517-28.
 55. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin. Infect. Dis.* 2002;35(1):6-16.
 56. Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JI, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):55-62.
 57. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol. Autism.* 2016;7:49.
 58. 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;16:183.
 59. Forstner JF. Intestinal mucins in health and disease. *Digestion.* 1978;17(3):234-263.
 60. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs.* 2016;30(11):1019-1041.
 61. Johansson ME, Hansson GC. Preservation of mucus in histological sections, immunostaining of mucins in fixed tissue, and localization of bacteria with FISH. *Methods in Molecular Biology.* 2012; 842:229-235.
 62. Siemann JK, Muller CL, Forsberg CG, Blakely RD, Veenstra-VanderWeele J, Wallace MT. An autism-associated serotonin transporter variant disrupts multisensory processing. *Transl. Psychiatry.* 2017 Mar 21;7(3):1067.
 63. Madore C, Leyrolle Q, Lacabanne C, Benmamar-Badel A, Joffre C, Nadjar A, et al. Neuroinflammation in autism: plausible role of maternal inflammation, dietary omega 3, and microbiota. *Neural Plast.* 2016;2016:3597209.
 64. Bolte ER. Autism and clostridium tetani. *Med. Hypotheses.* 1998;51:33-144.
 65. Wakefield AJ, Puleston JM, Montgomery SM, Anthony A, O'Leary JJ, Murch SH. Review article: the concept of entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Apr;16(4):663-74.
 66. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011;10(9):685-697.