

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA**

**MARIA EDUARDA ITATY SEVERO JAQUES**

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Itaqui  
2025**

**MARIA EDUARDA ITATY SEVERO JAQUES**

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Nutrição da  
Universidade Federal do Pampa, como  
requisito parcial para obtenção do título de  
Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Letícia Vargas  
Barcelos

**Itaqui  
2025**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

S586d Jaques, Maria Eduarda Itaty Severo. Suplementação de probióticos em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática / Maria Eduarda Itaty Severo Jaques. 50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Pampa, NUTRIÇÃO, 2025.

"Orientação: Ana Letícia Vargas Barcelos".

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Probióticos. 3. Microbiota


**MARIA EDUARDA ITATY SEVERO JAQUES**

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Nutrição da  
Universidade Federal do Pampa, como  
requisito parcial para obtenção do título de  
Bacharel em Nutrição.


Trabalho de Conclusão de Curso defendido em 09/07/2025:

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente  
 ANA LETICIA VARGAS BARCELOS  
Data: 11/07/2025 22:51:58-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Leticia Vargas Barcelos  
Orientadora  
UNIPAMPA

Documento assinado digitalmente  
 JOICE TRINDADE SILVEIRA RANQUETAT  
Data: 14/07/2025 09:52:37-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Joice Trindade Silveira Ranquetat  
UNIPAMPA

Documento assinado digitalmente  
 KARINA SANCHES MACHADO D ALMEIDA  
Data: 13/07/2025 13:52:17-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Karina Sanches Machado d'Almeida  
UNIPAMPA

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Júlio César e Elsa, pela educação que me foi dada e pelo amor incondicional que nos une, muito obrigada, sem vocês eu não chegaria onde cheguei.

À minha amiga Camila, sou imensamente grata pela nossa amizade, e por vivermos juntas nossa trajetória acadêmica. Tu és, sem dúvida, a irmã que a vida me deu, e levo comigo cada momentos que vivemos juntas.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Ana Letícia, obrigada por sua dedicação, paciência e excelência na orientação, que foi de extrema importância para realizar este trabalho.

Às minhas professoras, Fabiana, Carla, Joice, Lana, Karina, Nádia e Marina, e ao professor Hecson, levarei comigo os aprendizados e a inspiração que cada um de vocês me proporcionou.

Ao meu namorado, Alano, agradeço por estar sempre ao meu lado, me apoiando e me incentivando. Obrigada por acreditar em mim mesmo nos momentos que eu duvidei.

Às minhas amigas que a universidade me proporcionou, Aléxia, Camila, Gabriella, Lívia, Marina e Thaine. Estiveram presentes comigo nos momentos de alegria, mas também no cansaço. Obrigada por tornarem tudo mais leve.

Finalizo este trabalho muito feliz, e agradeço à todos, que de alguma forma fizeram parte da minha trajetória.

Obrigada à todos!

## RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação social, comportamentos repetitivos e comorbidades, como sintomas gastrointestinais. Evidências crescentes sugerem que a microbiota intestinal exerce papel fundamental na modulação do eixo intestino-cérebro, influenciando aspectos imunológicos, neuroendócrinos e comportamentais. Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar os efeitos da suplementação de probióticos na microbiota intestinal e nos sintomas clínicos de crianças e adolescentes com TEA. A busca foi conduzida em bases como PubMed, SciELO, LILACS e Medline, seguindo os protocolos PRISMA e Cochrane. Foram incluídos 11 estudos clínicos publicados entre 2015 e 2024, envolvendo 630 participantes. A maioria dos estudos utilizou cepas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com diferentes protocolos de dose, forma de administração e tempo de intervenção. Os resultados indicaram melhora em sintomas gastrointestinais, como constipação e dor abdominal, e em escalas comportamentais como Escala de Responsividade Social e Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo. A análise metagenômica revelou modulação positiva da microbiota intestinal, com aumento de bactérias benéficas e redução de patógenos. Alguns estudos também apontaram alterações favoráveis em biomarcadores de permeabilidade intestinal e neuroinflamação. Conclui-se que a suplementação de probióticos mostra-se promissora como estratégia adjuvante no manejo dos sintomas de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista, embora sejam necessários mais ensaios clínicos padronizados para consolidar sua eficácia.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Probióticos; Microbiota intestinal.

## ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social communication, repetitive behaviors, and comorbidities, such as gastrointestinal symptoms. Increasing evidence suggests that the gut microbiota plays a key role in modulating the gut-brain axis, influencing immunological, neuroendocrine, and behavioral aspects. This systematic review aimed to analyze the effects of probiotic supplementation on the gut microbiota and clinical symptoms of children and adolescents with ASD. The search was conducted in databases such as PubMed, SciELO, LILACS, and Medline, following the PRISMA and Cochrane protocols. Eleven clinical studies published between 2015 and 2024, involving 630 participants, were included. Most studies used strains of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, with different dose protocols, form of administration, and intervention time. The results indicated improvement in gastrointestinal symptoms, such as constipation and abdominal pain, and in behavioral scales such as the Social Responsiveness Scale and the Autism Treatment Assessment Checklist. Metagenomic analysis revealed positive modulation of the intestinal microbiota, with an increase in beneficial bacteria and a reduction in pathogens. Some studies also indicated favorable changes in biomarkers of intestinal permeability and neuroinflammation. It is concluded that probiotic supplementation shows promise as an adjuvant strategy in the management of symptoms in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder, although more standardized clinical trials are needed to consolidate its efficacy.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Probiotics; Gut Microbiota.

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>2 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2 Objetivo(s) específico(s).....</b>	<b>12</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>12</b>
<b>5 ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>13</b>

## **1 APRESENTAÇÃO**

Este trabalho de conclusão de curso está estruturado de acordo com o Manual de Normalização de Artigos em publicação periódica, da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), e apresenta as seguintes seções: introdução, objetivos, justificativa e artigo científico.

## 2 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por alterações no desenvolvimento neurológico e de deficiências na interação social e com existência de comportamentos repetitivos e estereotipados. Dentro do espectro são identificados graus, que podem ser leves, ou seja, indivíduos com pouca ou total independência e indivíduos com dependência para vida toda (Organização Mundial da Saúde, 2022).

O TEA começa na infância e se estende por toda a vida, pois não existe cura. Os primeiros sinais aparecem nos primeiros cinco anos e ao longo da vida, geralmente apresentam outras condições associadas, como hiperatividade, depressão, epilepsia, ansiedade e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Associação Americana de Psiquiatria, 2014).

Uma em cada 160 crianças tem TEA em todo o mundo. Com base em estudos epidemiológicos realizados nos últimos 50 anos, a prevalência de TEA apresentou um aumento expressivo de casos, o que pode ser justificado pelo aumento da conscientização sobre o tema, melhores ferramentas para os critérios de diagnóstico e aprimoramento das informações reportadas para a população (Organização Pan-Americana da Saúde, 2020).

Segundo o último censo demográfico realizado em 2022, foram identificadas 2,4 milhões de pessoas com diagnóstico de TEA no Brasil, isso representa 1,2% da população brasileira. De acordo com o senso, a prevalência de TEA é maior em crianças do sexo masculino, com idade entre 5 a 9 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2022).

Sabe-se que a microbiota intestinal é composta por milhares de bactérias comensais, onde há uma relação simbiótica e harmônica. Elas são responsáveis por proteger o organismo de patógenos, auxiliam na digestão e absorção de nutrientes, entre outras funções (Dinan, *et al.* 2015; Lach, *et al.* 2017). Além disso, os microrganismos presentes no intestino, são responsáveis pelo desenvolvimento da função e do comportamento cerebral, através de vias de sinalização imunológica, endócrina, metabólica e neural (Liu, *et al.* 2019).

Sendo assim, surge o termo “Eixo intestino-microbiota-cérebro”, que consiste em uma comunicação bidirecional entre os órgãos e com a microbiota do intestino. A comunicação ocorre por vários sistemas, entre eles o sistema nervoso parassimpático, o sistema endócrino e o sistema circulatório, permitindo a passagem de metabólitos e neurotransmissores do intestino para o cérebro (Alam, *et al.* 2017; Lach, *et al.* 2018). Com base nas evidências, entende-se que este eixo é capaz de modular funções neurológicas a partir dos metabólitos que são produzidos no intestino e enviados para o cérebro (Fond, *et al.* 2015).

A colonização microbiana intestinal começa no período pré-natal e é finalizada por volta dos 2 a 3 anos de vida, ao mesmo tempo que ocorre o desenvolvimento neural. Sendo assim, muitos autores sugerem que o desenvolvimento do sistema nervoso pode ser influenciado por uma composição microbiana desequilibrada, ou seja, disbiose intestinal, portanto essa influência pode ter uma ligação importante com transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TEA (Diaz, 2016; Kong, *et al.* 2019; Buie, 2015).

Alguns autores sugerem que a modulação da microbiota intestinal pode auxiliar na melhora dos sintomas comportamentais e gastrointestinais nesse público. Além disso, essas descobertas apontam que uma terapia probiótica pode ser um potencial tratamento para tratar essas comorbidades (Luna, *et al.* 2017; Zhang, *et al.* 2022; Sanctuary, *et al.* 2019).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), probióticos são definidos como: “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem algum benefício à saúde, esses microrganismos pertencem a diferentes gêneros e espécies, tanto de bactérias como de leveduras”. No Brasil, o uso de probióticos como suplemento alimentar, é respaldado pela RDC Nº 243 da ANVISA (Brasil, 2018).

Os probióticos vêm sendo estudados em vários transtornos psiquiátricos, devido ao potencial de exercer efeitos locais e sistêmicos. Sendo assim, a suplementação probiótica pode corrigir a disbiose, melhorar e auxiliar na prevenção e/ou recuperação da barreira intestinal, reduzir a inflamação e modular funções neuroendócrinas. A modulação ocorre por meio da sinalização do eixo intestino-cérebro (Abdellatif, *et al.* 2020). Entretanto, alguns estudos alertam quanto à interpretação dessas descobertas, devido a heterogeneidade nas cepas probióticas, duração da suplementação e delineamento dos estudos (He, *et al.* 2023; Guo, *et al.* 2022; Sgritta, *et al.* 2019).

Os psicobióticos, são probióticos que conferem algum benefício à saúde mental quando consumidos em quantidade específica através da interação com bactérias intestinais comensais (Luang-in, *et al.* 2020). Esses são capazes de produzir ácido gama-aminobutírico (GABA), que é um dos principais neurotransmissores cerebrais. Estudos indicam que baixos níveis desse neurotransmissor estão associados a sintomas depressivos (Sarkar, *et al.* 2016). Em relação ao TEA, as bactérias podem reduzir os sintomas apresentados por esses indivíduos, através da modulação da microbiota intestinal e assim, melhorando os níveis de neurotransmissores teciduais, responsáveis pela comunicação entre células cerebrais e células de outros tecidos (Yunes, *et al.* 2020).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática sobre a suplementação de probióticos e seus efeitos na microbiota intestinal em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista.

#### 3.2 Objetivo(s) específico(s)

- Analisar os efeitos da suplementação probiótica nos sintomas gastrointestinais e comportamentais;
- Verificar mudanças na composição da microbiota intestinal após o uso de probióticos;
- Descrever as cepas probióticas utilizadas, incluindo dose, duração da intervenção e protocolos de administração.

### 4 JUSTIFICATIVA

Vem se estudado muito sobre a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, e como mudanças na microbiota podem resultar efeitos no cérebro, além do sistema nervoso, a comunicação impacta o sistema imunológico e endócrino (Sharon, et al. 2016; Han, et al. 2018).

Em relação ao autismo, sabe-se que além das complicações relacionadas ao comportamento, tem-se relatado frequentemente que indivíduos com TEA possuem distúrbios gastrointestinais, como: dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, entre outros (Lai, et al. 2019; Restrepo, et al. 2020). Nesse sentido, foi afirmado que indivíduos com autismo possuem uma microbiota diferente em comparação com indivíduos neurotípicos (Ding, et al. 2020).

Desse modo, surgiu que o uso de probióticos poderia atenuar sintomas comportamentais e gastrointestinais através do eixo intestino-cérebro. Assim, tem-se realizado estudos em modelos animais para compreender quais cepas atingem melhores resultados (Kim, et al. 2017; Jang, et al. 2019; Sichetti, et al. 2018). Entretanto, apesar do crescente número de estudos sobre o tema, tanto em modelos animais quanto em humanos, os resultados ainda são inconsistentes, em função disso, faz-se necessário realizar uma revisão sistemática sobre o assunto, a fim de avaliar a qualidade dos estudos.

## 5 ARTIGO CIENTÍFICO

### SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Maria Eduarda Itaty Severo Jaques  
Ana Letícia Vargas Barcelos

#### RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação social, comportamentos repetitivos e presença de comorbidades, como distúrbios gastrointestinais. Evidências sugerem que a microbiota intestinal participa ativamente da regulação do eixo intestino-cérebro, influenciando o comportamento e a função neurológica. Diante disso, esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de probióticos na microbiota intestinal e nos sintomas clínicos de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Medline, seguindo os critérios PRISMA, e resultou na seleção de 11 estudos clínicos publicados entre 2015 e 2024. A maioria utilizou cepas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os resultados demonstraram melhora nos sintomas gastrointestinais, como constipação e dor abdominal, e em escalas comportamentais como Escala de Responsividade Social e Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo. Houve também modulação da microbiota intestinal, com aumento de bactérias benéficas e redução de patógenos, além de alterações positivas em biomarcadores inflamatórios e de permeabilidade intestinal. Conclui-se que a suplementação de probióticos apresenta potencial terapêutico como estratégia complementar no tratamento de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista, embora a heterogeneidade metodológica dos estudos ainda limite a padronização dos resultados.

**Palavras-chaves:** Transtorno do Espectro Autista; Probióticos; Microbiota intestinal.

#### ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder is a neurodevelopmental condition characterized by deficits in social communication, repetitive behaviors, and the presence of comorbidities, such as gastrointestinal

disorders. Evidence suggests that the gut microbiota actively participates in the regulation of the gut-brain axis, influencing behavior and neurological function. Therefore, this systematic review aimed to evaluate the effects of probiotic supplementation on the gut microbiota and clinical symptoms of children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. The search was carried out in the PubMed, SciELO, LILACS, and Medline databases, following the PRISMA criteria, and resulted in the selection of 11 clinical studies published between 2015 and 2024. Most used strains of the *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* genera. The results demonstrated improvement in gastrointestinal symptoms, such as constipation and abdominal pain, and in behavioral scales such as the Social Responsiveness Scale and the Autism Treatment Assessment Checklist. There was also modulation of the intestinal microbiota, with an increase in beneficial bacteria and a reduction in pathogens, in addition to positive changes in inflammatory biomarkers and intestinal permeability. It is concluded that probiotic supplementation has therapeutic potential as a complementary strategy in the treatment of children and adolescents with Autism Spectrum Disorder, although the methodological heterogeneity of the studies still limits the standardization of the results.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder; Probiotics; Gut Microbiota.

Data de submissão: 03/07/2025

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa

<sup>2</sup> Docente do curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por um desenvolvimento atípico, que acarreta uma série de condições que comprometem algum grau no comportamento social, na comunicação e na linguagem, além de interesses em atividades que são particulares de cada indivíduo e que muitas vezes são realizadas de forma repetitiva (Organização Pan-Americana da Saúde, 2020).

O TEA muitas vezes vem acompanhado de outras comorbidades psiquiátricas, como Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtorno Desafiador de Oposição (TOD), ansiedade e depressão (Bougeard, *et al.* 2021). Além dessas, estão as comorbidades somáticas que podem incluir epilepsia, distúrbios gastrointestinais e do sono (Oakley, *et al.* 2021).

Segundo o último censo demográfico realizado em 2022, foram identificadas 2,4 milhões de pessoas com diagnóstico de TEA no Brasil, isso representa 1,2% da população brasileira. De acordo com o censo, a prevalência de TEA é maior em crianças do sexo masculino, com idade entre 5 a 9 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2022).

Sabe-se que a microbiota intestinal é composta por milhares de bactérias comensais, onde há uma relação simbiótica e harmônica, elas são responsáveis por proteger o organismo de patógenos, auxiliam na digestão e absorção de nutrientes, entre outras funções (Dinan, *et al.* 2015; Lach, *et al.* 2017). Além disso, os microrganismos presentes no intestino, são responsáveis pelo desenvolvimento da função e do comportamento cerebral, através de vias de sinalização imunológica, endócrina, metabólica e neural (Liu, *et al.* 2019).

Sendo assim, surge o termo “Eixo intestino-microbiota-cérebro”, que nada mais é do que uma comunicação bidirecional entre os órgãos e com a microbiota do intestino. A comunicação ocorre por vários sistemas, entre eles o sistema nervoso parassimpático, o sistema endócrino e o sistema circulatório, permitindo a passagem de metabólitos e neurotransmissores do intestino para o cérebro (Alam, *et al.* 2017; Lach, *et al.* 2018). Com base nas evidências, entende-se que este eixo é capaz de modular funções neurológicas a partir dos metabólitos que são produzidos no intestino e enviados para o cérebro (Fond, *et al.* 2015).

A colonização microbiana no intestino começa no período pré-natal e é finalizada por volta dos 2 a 3 anos de vida, ao mesmo tempo que ocorre o desenvolvimento neural, sendo assim, muitos autores sugerem que o desenvolvimento do sistema nervoso pode ser influenciado por uma composição microbiana desequilibrada, ou seja, disbiose intestinal,

portanto, essa influência pode ter uma ligação importante com transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TEA (Diaz, 2016; Kong, *et al.* 2019; Buie, 2015).

Luna, *et al.* (2016) sugere que a modulação da microbiota intestinal pode auxiliar na melhora dos sintomas comportamentais e gastrointestinais que indivíduos com TEA possuem. Além disso, essas descobertas apontam que uma terapia probiótica pode ser um potencial tratamento para tratar essas comorbidades.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), probióticos são definidos como: “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem algum benefício à saúde, esses microrganismos pertencem a diferentes gêneros e espécies, tanto de bactérias como de leveduras”. No Brasil, o uso de probióticos como suplemento alimentar, é respaldado pela RDC Nº 243 da ANVISA (Brasil, 2018).

Os probióticos vêm sendo estudados em vários transtornos psiquiátricos, devido ao potencial de exercer efeitos locais e sistêmicos. Sendo assim, a suplementação probiótica pode corrigir a disbiose, melhorar e auxiliar na prevenção e/ou recuperação da barreira intestinal, reduzir a inflamação e modular funções neuroendócrinas. A modulação ocorre por meio da sinalização do eixo intestino-cérebro (Abdellatif, *et al.* 2020). Entretanto, alguns estudos alertam quanto à interpretação dessas descobertas, devido a heterogeneidade nas cepas probióticas, duração da suplementação e delineamento dos estudos (He, *et al.* 2023; Guo, *et al.* 2022; Sgritta, *et al.* 2019).

Os psicobióticos, são probióticos que conferem algum benefício à saúde mental quando consumidos em quantidade específica através da interação com bactérias intestinais comensais (Luang-in, *et al.* 2020). Esses são capazes de produzir ácido gama-aminobutírico (GABA), que é um dos principais neurotransmissores cerebrais. Estudos indicam que baixos níveis desse neurotransmissor estão associados a sintomas depressivos (Sarkar, *et al.* 2016). Em relação ao TEA, as bactérias podem reduzir os sintomas apresentados por esses indivíduos, através da modulação da microbiota intestinal e assim, melhorando os níveis de neurotransmissores teciduais, responsáveis pela comunicação entre células cerebrais e células de outros tecidos (Yunes, *et al.* 2020).

Dadas as informações, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática sobre a suplementação de probióticos e seus efeitos na microbiota intestinal em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista.

## 2 MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática e foi conduzida de acordo com os protocolos da *Cochrane* (2011) e *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA) para Revisões Sistemáticas e Meta-análises.

Foram utilizadas as bases de dados *Medical Literature Library of Medicine* (Medline), PubMed; *Scientific Electronic Library* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe (Lilacs) para a pesquisa de artigos científicos, em português e inglês. E para a busca, os seguintes termos de pesquisa: “*Autism Spectrum Disorder; Autistic Disorder; Autistic Disorders; Autistic; Autism; Gastrointestinal Microbiome; Microbiotas; Microbiome; Microbiomes; Probiotics*”. Recorreu-se à lógica booleana (AND e OR) para realizar a combinação dos descritores e termos utilizados para a localização das publicações.

Foram incluídos estudos completos publicados a partir de 2015, tendo como população alvo, crianças e adolescentes com idade entre 2 a 19 anos, de ambos os sexos. Os estudos deveriam incluir a descrição da população estudada, utilização de suplementação com probióticos, cepas utilizadas, tempo e protocolo de intervenção.

Como critérios de exclusão, trabalhos realizados com uso de probióticos associados a outras suplementações e/ou transplante de microbiota fecal. Além de estudos experimentais (em animais e/ou *in vitro*), diretrizes, estudos de caso e revisões narrativas, integrativas, sistemáticas e de meta-análise, sobre o tema.

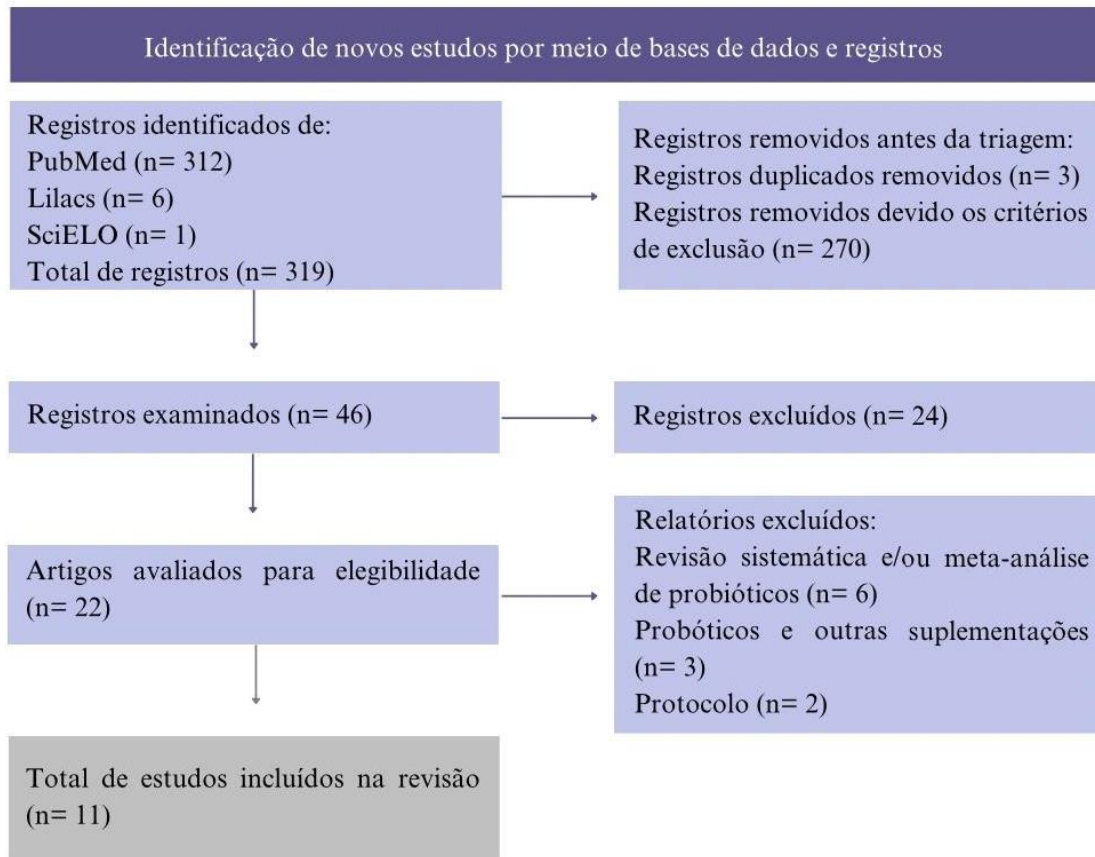
Os títulos e resumos de cada estudo foram analisados por dois revisores independentes, e no caso de alguma discordância, foi resolvido por consenso ou por avaliação de um terceiro revisor. Os mesmos dois revisores foram responsáveis pela extração de dados e análise dos estudos.

Para cada estudo analisado foram extraídos dados como ano e local de publicação, delineamento de estudo, público-alvo, objetivo(s), tempo de intervenção, protocolo(s), probiótico(s) utilizado(s) e principais resultados.

## 3 RESULTADOS

No presente estudo foram encontrados 319 artigos através das bases de dados investigadas. Após a verificação de duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 27 artigos para a leitura na íntegra e 11 incluídos nesta revisão, conforme descrito na Figura 1.

**Figura 1.** Descrição da seleção dos artigos.



Fonte: autoras.

Em relação ao delineamento dos artigos incluídos nesta revisão, obtivemos: um estudo piloto randomizado controlado por placebo; um estudo piloto; um estudo randomizado, duplo-cego, *cross-over*; um estudo experimental; quatro estudos randomizados duplo-cegos; um estudo clínico randomizado; um estudo clínico com grupo controle e um estudo prospectivo aberto.

Quanto ao ano de publicação, observou-se que o maior número ocorreu no ano de 2019 e 2024 (27,27%) e os estudos foram realizados, em sua maioria na Itália (36,36%).

Um total de 630 pessoas foram incluídas nos estudos avaliados, sendo 540 indivíduos com TEA e 90 indivíduos neurotípicos com idade entre 1,5 e 20 anos. O estudo de Niu, *et al.* (2019) apresentou o maior número de participantes (n=154) e a maioria dos estudos incluíram participantes do sexo masculino com TEA (77%). Em relação aos indivíduos neurotípicos, os estudos não esclarecem quanto a proporção entre sexo masculino e feminino. Já Liu, *et al.* (2019) trabalhou apenas com indivíduos do sexo masculino. Em relação à duração de cada protocolo, Cavanaugh, *et al.* (2024), Liu, *et al.*

(2019) e Niu, et al (2019), foram os que duraram menos tempo (4 semanas) e Guidetti, et al. (2022) foi o que durou mais tempo (8 meses).

O público-alvo de todos os estudos eram crianças e adolescentes com TEA e neurotípicas, para aqueles trabalhos que tinham grupo controle. A maioria das pesquisas trouxeram como uso da suplementação probiótica, sachês em pó (63,63%), cápsula (18,18%) suspensão e barras (9,09%).

As cepas probióticas variaram entre os trabalhos, foram 23 cepas, com 6 gêneros diferentes (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Limosilactobacillus*, *Ligilactobacillus* e *Streptococcus*), onde a mais utilizada foi a *L. plantarum* PS128 e *L. acidophilus* (30,43%), seguidos de *L. casei* (26,08%), *B. longum* (21,73%), *B. breve* e *S. termófilos* (17,39%), *B. infantis* (13,04%), *L. rhamnosus* (8,69%), *L. gasseri*, *B. lactis*, *B. fragilis*, *L. reuteri* - DMS 17938/ATCC PTA-6475, *L. fermentum* LF10, *L. salivarium* LS03, *B. longum* DLBL07/DLBL08/DLBL09/DLBL10/DLBL11 (4,34%).

Alguns estudos como Guidetti, et al. (2022), Kong, et al. (2021), Lin, et al. (2024), Liu, et al. (2019) e Santocchi, et al. (2020) utilizaram placebo com grupo controle, sendo estes: maltodextrina (18,18%), seguido de amido, celulose microcristalina, maltose + dióxido de silício (9,09%), alguns estudos não informaram qual foi o placebo utilizado.

**Quadro 1.** Características dos estudos incluídos

Autores/ ano	Tipo do estudo	População estudada	Objetivo(s)	Tempo de intervenção	Protocolo	Probiótico(s) utilizado(s)	Principais resultados
Arnold, <i>et al.</i> 2019	Estudo piloto randomizado controlado por placebo	13 crianças e adolescentes de ambos os sexos. (Estados Unidos)	Administrar probióticos em crianças com TEA e com sintomas gastrointestinais e ansiedade, visando melhorar a qualidade de vida.	19 semanas	<p>Grupo SP (GSP) - 6 crianças - probiótico / placebo            Grupo PS (GPS) - 4 crianças - placebo / probiótico</p> <p>Tratamento do GSP:            - 8 semanas iniciais, utilizando o VISBIOME (nas 4 primeiras foi utilizado ½ pacote - 2x/dia, misturado à comida. E nas outras 4 semanas, foi dada a opção de aumentar para 1 pacote - 2x/dia (para aqueles que não tiveram efeito colateral) ;            - Após a 8ª semana, teve início ao período de <i>washout</i> (3 semanas), e;            - 8 semanas finais de tratamento com placebo (amido).</p> <p>Tratamento GPS:            - mesma divisão de semanas, com alteração de início, sendo o placebo e depois o probiótico.</p> <p>Instrumentos de avaliação:            - PedsQL: avaliou a percepção dos pais sobre os sintomas gastrointestinais.</p>	VISBIOME® - composto por 4 cepas de <i>Lactobacilos</i> ( <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> ), 3 cepas de <i>bifidobactérias</i> ( <i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Bifidobacterium breve</i> ), 1 cepa de <i>S. termófilos</i> .	<p>- 13 crianças foram randomizadas, mas somente 10 completaram o estudo;            - Possíveis eventos adversos que foram atribuídos ao tratamento do estudo, 3 participantes relataram durante o uso de probióticos e 7 durante o uso de placebo. Em relação aos eventos adversos gastrointestinais (dor abdominal, flatulência e vômito) atribuíveis ao tratamento do estudo, 2 ocorreram com probióticos e 2 com placebo.            - o PedsQL teve correlação significativa com a abundância de <i>Lactobacillus</i>, sem alterações perceptíveis na composição/diversidade da microbiota.            - Embora o probiótico tenha apresentado melhora maior do que o placebo, o PedsQL e o PRAS-ASD não foram estatisticamente significativos, como esperado para este tamanho de amostra.            - O TSR apresentou melhora significativa nas queixas gastrointestinais com o</p>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- PRAS-ASD: instrumento utilizado para avaliar a gravidade de ansiedade em indivíduos com TEA e verificar mudanças com o tratamento;</li> <li>- TSR: instrumento para a avaliar os problemas que mais preocupam os pais no início do estudo (frequência, duração, gravidade, interferência na vida diária);</li> <li>- ICA: instrumento utilizado para avaliar comportamentos associados aos TEA;</li> <li>- CSHQ: avaliar o comportamento do sono em crianças em idade escolar;</li> <li>- IEP: ferramenta utilizada para medir o nível de estresse na relação entre pais e filhos;</li> <li>- Análise molecular: sequenciamento de amplicon</li> <li>- RNA ribossômico 16S (rRNA).</li> </ul>		probiótico em comparação com o placebo (p = 0,02).
Cavanaugh, <i>et al.</i> 2024	Estudo piloto	7 crianças de ambos os sexos (Estados Unidos)	Examinar se a diversidade e abundância do microbioma diferem em crianças com TEA em relação à crianças com DN. E também quanto ao estresse, à	4 semanas	<p>Grupo TEA (GTEA): 3 crianças</p> <p>Grupo com desenvolvimento Neurotípico (GDN): 4 crianças.</p> <p>Os dados foram coletados em dois momentos (pré-intervenção probiótica e pós-intervenção probiótica).</p>	<p>Mistura probiótica pediátrica em pó:</p> <p><i>Lactobacillus gasseri</i>,  <i>Lactobacillus plantarum</i>,  <i>Bifidobacterium lactis</i>,  <i>Lactobacillus casei</i> e  <i>Lactobacillus acidophilus</i></p>	<p>- No GTEA, não houve alteração significativa nas respostas de condições do comportamento. Já no GDN, houve resultados estatisticamente significativos para DP e RGP.</p> <p>- Após a análise estatística de correspondência canônica, foi</p>

			<p>regulação do estresse e ao comportamento; explorar se a diversidade do microbioma pode ser recuperada com uma intervenção probiótica de curto prazo, e se mudanças comportamentais podem ser positivamente correlacionadas com o microbioma recuperado.</p>		<p>Foi introduzida uma dieta com a incorporação de frutas e vegetais e uma dosagem diária de 3/4 de uma CS de uma mistura probiótica pediátrica em pó, por 4 semanas, conforme tolerado.</p> <p>Avaliação da resposta à simulação estressora e estímulo calmante (comportamento): através da frequência de pulso, resposta galvânica da pele (RGP) e diâmetro da pupila (DP).</p> <p>Triagem da diversidade do microbioma: coleta de amostras de fezes.</p> <p>Exames bioquímicos: níveis de alfa-amilase salivar (AAS).</p> <p>Análise molecular: comprimento do telômero. Todas as medidas, exceto o comprimento do telômero, foram repetidas após a intervenção de quatro semanas nos grupos TEA e DN para comparação pré e pós intervenção.</p>		<p>observada diferença na composição da microbiota intestinal entre o GTEA e GDN, ressaltando que indivíduos com TEA possuem uma comunidade microbiana diferente.</p> <p>- Observou-se que o microbioma intestinal dos participantes que receberam a intervenção com probióticos diferiu em relação aos resultados obtidos no pré-tratamento, entre os grupos analisados. A diferença observada na microbiota das crianças não foi suficiente para provocar efeitos nos parâmetros avaliados.</p> <p>- O AAS apresentou um aumento significativo na pré e pós-exposição ao estresse em ambos os grupos.</p> <p>- Em relação ao comprimento do telômero, foi observado no GTEA, menor tamanho do telômero, do que em relação ao GND.</p>
Guidetti, <i>et al.</i> 2022	Estudo randomizado, duplo-cego,	61 crianças de ambos os sexos	Avaliar os efeitos clínicos de uma mistura de	8 meses	Grupo probiótico - 30 crianças com TEA (GPTEA) Grupo placebo - 31 crianças	Mistura de probióticos: <i>Limosilactobacillus</i>	No GPTEA, houve melhora significativa em relação a: Avaliação comportamental:

	<p><i>cross-over</i> com probiótico versus placebo.</p>	<p>(Itália)</p>	<p>probióticos, na redução da gravidade dos sintomas comportamentais em comparação com os sintomas gastrointestinais, em crianças com TEA</p>		<p>com TEA (GPLTEA)</p> <p>- T0: foi feita a separação dos grupos (GPTEA/GPLTEA), e avaliação das crianças. O 1º ciclo teve duração de 3 meses.</p> <p>- T1: 2 meses de <i>washout</i>. Ao final do período, houve uma segunda avaliação.</p> <p>- T2: 3 meses de <i>cross-over</i>. Ao final do período, ocorreu a avaliação final.</p> <p>GPTEA - consumo de 1 sachê/dia (2,5 g de pó liofilizado da mistura probiótica) do produto (mistura probiótica) - cada um contendo 10×10<sup>9</sup> UFC.</p> <p>GPLTEA - consumo de sachês contendo 2,5 g de maltodextrina em pó (sem probióticos). O produto era indistinguível em cor, sabor e cheiro em relação ao produto com probióticos.</p> <p>Os participantes foram orientados a dissolver o sachê em água ou leite e consumi-lo pela manhã, junto com o café da manhã.</p> <p>Para avaliar o comportamento das crianças, foram utilizadas as seguintes escalas:</p> <p>- VABS: avalia o</p>	<p><i>fermentum</i> LF10 (DSM 19187);  <i>Ligilactobacillus salivarius</i> LS03 (DSM 22776),  <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LP01 (LMG P-21021) e uma mistura de 5 cepas de <i>Bifidobacterium longum</i> DLBL (LF10: 4×10<sup>9</sup> UFC/dose; mistura de LS03, LP01 e DLBL: 2×10<sup>9</sup> UFC/cepa/dose). As 5 cepas de <i>B. longum</i> foram: DLBL07 (DSM 25669); DLBL08 (DSM 25670); DLBL09 (DSM 25671); DLBL10 (DSM 25672) e DLBL 11 (DSM 25673).</p>	<p>linguagem receptiva (<math>p = 0,03</math>); comunicação (<math>p = 0,01</math>); comportamento desadaptativo (<math>p = 0,05</math>).</p> <p>Estresse parental: estresse materno - redução (<math>p = 0,03</math>); estresse paterno - redução (<math>p = 0,04</math>); redução total (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>Sintomas gastrointestinais: diarreia - redução (<math>p = 0,05</math>); dor abdominal - redução (<math>p = 0,05</math>)</p> <p>Em relação a análise metagenômica das amostras fecais, foi observado no GPTEA um aumento nos filos <i>proteobactérias</i>, <i>firmicutes</i> e <i>actinobactérias</i>, relacionados positivamente com a melhora das medidas de avaliação utilizadas.</p>
--	---	-----------------	---	--	---	---	---

					<p>comportamento adaptativo, incluindo a comunicação, habilidades sociais e de vida diária.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ASRS: avalia sintomas do espectro autista com base em relatos comportamentais.</li><li>- PEP-3: avalia habilidades de desenvolvimento e identifica áreas de dificuldade.</li><li>- <i>GI Severity Index</i>: quantifica a gravidade dos sintomas gastrointestinais.</li><li>- PSI: avalia o nível de estresse em relação ao cuidado da criança com TEA.</li><li>- Análise metagenômica de amostras fecais, nos momentos T0 e T1.</li></ul>		
--	--	--	--	--	--	--	--

Guiducci, <i>et al.</i> 2023	Estudo experimental	41 crianças de ambos os sexos (Itália)	<p>Avaliar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- o perfil transcricional de miRNAs circulantes específicos em pré-escolares com TEA e em pares com déficit de atenção (DA);</li> <li>- se o perfil de expressão de miRNA mudou após 6 meses de suplementação com probióticos em pré-escolares com TEA divididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas gastrointestinais;</li> <li>- as concentrações dos marcadores de proteção da barreira intestinal (lactoferrina circulares) e marcadores de aumento da permeabilidade intestinal;</li> <li>- relação entre miRNAs e os níveis plasmáticos de zonulina e lactoferrina.</li> </ul>	6 meses	<p>Grupo TEA - 31 crianças (GTEA), subdivididos em dois grupos: respondedores (GRTEA) e não respondedores (GNRTEA).</p> <p>Medidas moleculares: Avaliação de miRNAs por PCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 específicos para o TEA: miR-197-5p, miR-424-5p, miR-500a-5p, miR-664a-5p;</li> <li>- 4 sobre disfunções gastrointestinais: miR-21-5p, miR-320a-5p, miR-31-5p, miR-223-5p.</li> </ul> <p>Análise bioquímica: Coleta de sangue para análise de lactoferrina e zonulina.</p> <p>As avaliações feitas foram antes de iniciar o estudo (T0) e ao final (T1).</p>	<p>VIVOMIXX®/VISBI OME® com 450 bilhões de UFC/dia de 8 cepas (<i>Streptococcus thermophilus</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>B. longum</i>, <i>B. infantis</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. paracasei</i>, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>).</p>	<p>No grupo GRTEA ocorreram as seguintes alterações: Alterações positivas na expressão de miRNAs: miR-21-5p (reduzido); miR-320a-5p, miR-31-5p, miR-223-5p (aumentado); miR-197-5p, miR-424-5p, miR-500a-5p, miR-664a-5p (redução). miR-21-5p (p = 0,0001), único com significância estatística.</p> <p>Análise bioquímica: lactoferrina (p = 0,009); zonulina (p = 0,012).</p>
------------------------------	---------------------	--	--	---------	---	--	---

Kong, <i>et al.</i> 2021	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	35 indivíduos de ambos os sexos (Estados Unidos)	Testar a hipótese de que a terapia combinada com probióticos e ocitocina resulta em uma sinergia terapêutica que exerce efeitos benéficos sobre os sintomas do TEA.	28 semanas	<p>Grupo probiótico - 18 indivíduos (GPTEA); Grupo placebo - 17 indivíduos (GPLTEA)</p> <p>T0: randomização dos grupos e avaliações das medidas utilizadas; T1 (até a 16ª semana): GPTEA recebeu probióticos orais PS128; GPLTEA recebeu placebo. T2 (até a 28ª semana): continuação do tratamento e foi adicionado <i>spray</i> nasal de ocitocina (OXT) em ambos os grupos.</p> <p>GPTEA: 2 cápsulas/dia de probiótico de cepa única (PS128). GPLTEA: 2 cápsulas/dia de celulose microcristalina.</p> <p>OXT - 1ª semana: 4 UI/dia; 2ª semana: 8 UI/dia; 3ª semana: 16 UI/dia; 4ª semana até o final do estudo: 32 UI/dia.</p> <p>As medidas de avaliação foram feitas em 3 tempos (T0, T1 e T2).</p> <p>Para avaliar o comportamento foram utilizadas as seguintes medidas: - ASR: avalia déficits</p>	<p>Probiótico de cepa única <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (PS128), a cápsula probiótica continha <math>6 \times 10^{10}</math> UFC.</p>	<p>Em relação aos efeitos comportamentais e sociais, cita-se: SRS - <math>p = 0,059</math>; ICA total - <math>p = 0,077</math>; Em relação a microbiota intestinal, a terapia combinada demonstrou um aumento significativo nas conexões de rede microbiana intestinal: OXT + probiótico (<math>p = 0,001</math>) (<math>p = 0,005</math>).</p> <p>Em relação aos marcadores inflamatórios com a terapia combinada: - IL-1<math>\beta</math> - <math>p = 0,05</math> - S100B - <math>p = 0,05</math></p> <p>Além disso, observou-se a presença de microorganismo, como <i>Eubacterium hallii</i>, <i>Christensenellaceae R7</i> e <i>Ruminococcaceae UCG-002</i>, relacionados com a melhora de sintomas centrais do TEA, como melhora da cognição social.</p>
--------------------------	--	--	---	------------	---	--	--

					<p>sociais característicos do TEA;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ICA: instrumento utilizado para avaliar comportamentos associados aos TEA;</li><li>- CGI: relato clínico após cada fase do estudo, avalia a impressão de melhora e gravidade.</li></ul> <p>Para avaliar os sintomas gastrointestinais:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- GI: escala numérica que avalia os sintomas relatados.</li></ul> <p>Citocinas e marcadores imunológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- IL-1<math>\beta</math> (Interleucina 1 beta); GFAP (Proteína ácida fibrilar glial); S100B (Biomarcador de lesão neural); TGF-<math>\beta</math>1 (Fator de crescimento transformador beta 1); IL-6 (Citocina pró-inflamatória).</li></ul> <p>Análise metagenômica de amostras fecais, nos momentos T0, T1 e T2.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Lin, <i>et al.</i> 2024	Ensaio clínico randomizado	60 crianças de ambos os sexos (China)	Explorar os efeitos terapêuticos e a segurança do BF839 no tratamento do TEA pediátrico.	16 semanas	<p>Grupo probiótico - 30 crianças (GPTEA); Grupo placebo - 30 crianças (GPLTEA)</p> <p>T0: randomização dos grupos e avaliações das medidas utilizadas. T1 (até a 8ª semana): GPTEA recebeu 2 barras do probiótico, o GPLTEA recebeu placebo. Ao final da T1, foram avaliados novamente. T2 (até o fim do estudo): continuação do tratamento e avaliação das medidas.</p> <p>GPTEA: 2 barras contendo o probiótico, administradas 2x/dia (manhã e noite) dissolvidas em água morna. GPLTEA: 2 barras contendo maltodextrina, com a mesma posologia do GPTEA.</p> <p>As avaliações foram feitas em 3 tempos (T0, T1 e T2).</p> <p>Avaliações comportamentais: - ICA: instrumento utilizado para avaliar comportamentos associados aos TEA; - ADOS: avalia os sintomas do autismo; - P-CRS: avaliação global feita pelos pais, feita ao final</p>	<p>Probiótico de cepa única BF839 (<i>Bacteroides fragilis</i>). <b>A barra continha 10 g com <math>\geq 10^6</math> UFC/barra de bactérias viáveis.</b></p>	<p>Em relação ao comportamento: Comportamento geral (<math>p = 0,05</math>); Comportamentos repetitivos (<math>p = 0,004</math>); Hiperatividade (<math>p = 0,05</math>); Letargia (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>Impressão global dos pais (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>A redução nos sintomas de TEA foi vista em crianças com 6 anos ou menos (<math>p = 0,03</math>).</p> <p>Sobre o microbioma, houve um aumento de bactérias benéficas no grupo BF839, sendo estas: <i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Collinsella stercoris</i>, e diminuição de bactérias potencialmente patogênicas, como: <i>Clostridium perfringens</i>, <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, <i>Fusobacterium varium</i>. isso correlaciona-se com a melhora dos sintomas.</p>
-------------------------	----------------------------	---------------------------------------	--	------------	---	--	---

					do estudo (16ª semana).  Análise metagenômica de amostras fecais, nos momentos T0 e T2.		
Liu, <i>et al.</i> 2019	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	71 indivíduos do sexo masculino (Taiwan)	Avaliar os efeitos terapêuticos do probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 em meninos com TEA.	4 semanas	<p>Grupo PS128 - 39 indivíduos (GPS128); Grupo placebo - 41 indivíduos (GPL).</p> <p>Semana 0: randomização e aplicação das medidas. Semana 1 a 4: intervenção. Semana 4 (final): avaliação dos desfechos.</p> <p>GPS128: recebeu 1 cápsula de probiótico/dia. GPL: recebeu 1 cápsula de celulose microcristalina/dia. A indicação de consumo era 30min antes do café da manhã.</p> <p>As avaliações foram feitas antes de iniciar a intervenção e ao final.</p> <p>Medidas comportamentais: - ABC-T: avaliação aplicada pelos pais, avalia comportamentos desadaptativos comuns no TEA. - SRS: avaliação aplicada pelos pais, avalia déficits</p>	Probiótico de cepa única <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (PS128). A cápsula continha $3 \times 10^{10}$ UFC de PS128.	<p>Escala ABC-T: uso do corpo e objetos (<math>p = 0,04</math>).</p> <p>Escala SRS: comunicação social (<math>p = 0,04</math>).</p> <p>Escala CBCL: ansiedade (<math>p = 0,02</math>); quebra de regras (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>Escala CGI-I: melhora global (<math>p = 0,02</math>).</p> <p>Escala SNAP-IV: oposição (<math>p = 0,03</math>); pontuação total (<math>p = 0,02</math>); desatenção (<math>p = 0,03</math>); hiperatividade/impulsividade (<math>p = 0,02</math>).</p>

					<p>sociais típicos do TEA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CBCL: aplicada pelos pais, avalia uma ampla gama de comportamentos e problemas emocionais.</li> <li>- CGI-S / CGI-I: aplicada pelo avaliador clínico, avalia a gravidade dos sintomas do TEA (CGI-S) e avalia a melhora global após o tratamento (CGI-I).</li> <li>- SNAP - IV: aplicada pelos pais, avalia sintomas de TDAH e TOD.</li> </ul>		
Mazzone, <i>et al.</i> 2024	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	43 crianças e adolescentes de ambos os sexos (Itália)	Avaliar a eficácia clínica e a segurança de um suplemento probiótico contendo duas cepas de <i>Lactobacillus reuteri</i> (ATCC PTA-6475 e DSM 17938) em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), comparado ao placebo.	6 meses	<p>Grupo probiótico - 21 indivíduos (GPTEA); Grupo placebo - 22 indivíduos (GPLTEA).</p> <p>GPTEA: suspensão probiótica, 5 gotas 1x/dia durante 6 meses. GPLTEA: suspensão placebo, 5 gotas 1x/dia durante 6 meses.</p> <p>As avaliações foram feitas antes de iniciar o estudo e ao final.</p> <p>Medidas comportamentais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADOS-2: avalia a gravidade dos sintomas do TEA.</li> <li>- SRS: avalia déficits sociais típicos do TEA.</li> <li>- RBS-R: avalia a frequência e gravidade de comportamentos repetitivos e estereotipados.</li> </ul>	<p>Suspensão oral contendo: <i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938 e ATCC PTA-6475) <math>1 \times 10^8</math> UFC/cepa, por dose.</p>	<p>Escala SRS: comunicação social (<math>p = 0,02</math>); escore total (<math>p = 0,03</math>) Escala ABAS-II: domínio social (<math>p = 0,04</math>).</p> <p>Houve redução de um biomarcador imunológico (CD40L solúvel).</p>

					<p>- ABAS-II: avalia habilidades adaptativas.</p> <p>- CBCL: avalia uma ampla gama de comportamentos e problemas emocionais.</p> <p>- PSI: avalia o nível de estresse em relação ao cuidado da criança com TEA.</p> <p>Avaliação dos sintomas gastrointestinais:</p> <p>- GRSR: avalia a frequência e a severidade de sintomas gastrointestinais.</p> <p>Análise metagenômica das fezes e avaliação de citocinas inflamatórias e células imunes periféricas.</p>		
Niu, <i>et al.</i> 2019	Ensaio clínico com grupo controle	154 crianças de ambos os sexos (China)	Avaliar se o tratamento com probióticos combinado com treinamento ABA melhora sintomas de TEA e sintomas gastrointestinais em crianças chinesas	4 semanas.	<p>Grupo probiótico + ABA - 70 indivíduos (GPABA);</p> <p>Grupo ABA - 44 indivíduos (GABA);</p> <p>Grupo comparativo (indivíduos neurotípicos) - 40 indivíduos (GNT).</p> <p>GPABA: receberam o treinamento ABA (Análise do Comportamento Aplicada) + intervenção com mistura probiótica em pó, onde cada dose continha 6 g administrado diariamente com água.</p> <p>GABA: receberam apenas o treinamento ABA.</p> <p>GNT: apenas foi para</p>	<p>O probiótico foi composto por 6 cepas bacterianas (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>).</p> <p>A dose diária foi de 6 gramas por dose, onde isso corresponde a 36 bilhões (<math>3.6 \times 10^{10}</math>) de unidades formadoras</p>	<p>O GPABA apresentou redução na pontuação total da ATEC ao final do estudo em comparação ao GABA, (<math>p = 0,05</math>).</p> <p>Segundo o relato dos pais, houve melhora, já na segunda semana, no sono, no humor, nas habilidades de interação e no apetite.</p> <p>GPABA teve melhora nos sintomas gastrointestinais, (<math>p = 0,05</math>).</p> <p>A microbiota intestinal foi comparada entre os três grupos, sendo assim, o grupo</p>

					<p>comparativo da microbiota intestinal e sintomas gastrointestinais .</p> <p>As avaliações foram feitas antes de iniciar o estudo e após as 4 semanas.</p> <p>Avaliação dos sintomas do TEA</p> <p>- ATEC: aplicado pelos pais, avalia a evolução dos sintomas relacionados ao TEA.</p> <p>Avaliação dos sintomas gastrointestinais: foi feita baseado nos relatórios dos pais.</p> <p>Análise metagenômica das fezes.</p>	de colônias (UFC).	GPABA apresentou aumento em bactérias benéficas ( <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Akkermansia</i> ) e redução em bactérias potencialmente patogênicas ( <i>Escherichia coli</i> e <i>Desulfovibrio</i> ).
Santocchi, <i>et al.</i> 2020	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	85 crianças de ambos os sexos (Itália)	Avaliar os efeitos da suplementação com uma mistura probiótica (Vivomixx®) em crianças com TEA, com ou sem sintomas gastrointestinais (GI).	6 meses	<p>Grupo probiótico + sintomas gastrointestinais - 14 indivíduos (GPGI);</p> <p>Grupo probiótico sem sintomas gastrointestinais - 28 indivíduos (GPNGI);</p> <p>Grupo placebo + sintomas gastrointestinais - 16 indivíduos (GPLGI);</p> <p>Grupo placebo sem sintomas gastrointestinais - 27 indivíduos (GPLNGI).</p> <p>GPGI + GPNGI: receberam probiótico oral durante os 6 meses, sendo 1º mês 1 sachê/dia e 2º ao 6º mês 2 sachês/dia.</p>	VIVOMIXX®/VISBI OME® é composto por 8 cepas ( <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731, <i>Bifidobacterium breve</i> DSM 24732, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24737, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24735, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 24730, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM	<p>Escala ADOS-2: pontuações totais (<math>P = 0,026</math>); afeto social (<math>P = 0,027</math>).</p> <p>Escala VABS-II: melhora no perfil sensorial (<math>P = 0,013</math>) no grupo probiótico.</p> <p>Em relação aos sintomas gastrointestinais e biomarcadores plasmáticos, não houveram diferenças significativas na comparação entre os 4 grupos.</p>

				<p>GPLGI + GPLNGI: receberam placebo composto por maltose e dióxido de silício.</p> <p>Foram feitas avaliações em 3 momentos do estudo, antes de começar (TO), 3 meses de estudo (T1) e no final (T2).</p> <p>Medidas comportamentais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADOS-2: avalia a gravidade dos sintomas do TEA.</li> <li>- SRS : avalia déficits sociais típicos do TEA.</li> <li>- RBS-R: avalia a frequência e gravidade de comportamentos repetitivos e estereotipados.</li> <li>- VABS-II: avalia o comportamento adaptativo, incluindo a comunicação, habilidades sociais e de vida diária.</li> <li>- PSI: avalia o nível de estresse em relação ao cuidado da criança com TEA.</li> </ul> <p>Avaliação neurofisiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- QEEG (eletroencefalograma quantitativo): avalia a atividade elétrica cerebral.</li> </ul> <p>Avaliações bioquímicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangue (leptina, resistina, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, PAI-1,LPS);</li> <li>- Fezes (Calprotectina fecal);</li> <li>- Urina (metabólitos de ftalatos).</li> </ul>	<p>24733, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. e <i>bulgaricus</i> DSM 24734.</p> <p>Cada sachê contém 450 bilhões de bactérias liofilizadas.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>Estado nutricional e registro alimentar e de medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC);</li> <li>- Relato de hábitos alimentares;</li> <li>- Relato de uso de medicamentos.</li> </ul> <p>Avaliação dos sintomas gastrointestinais: foi feita baseado nos relatórios dos pais.</p>		
Shaaban, <i>et al.</i> 2017	Estudo prospectivo aberto	60 crianças de ambos os sexos (Egito)	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da suplementação com probióticos na melhora dos sintomas comportamentais do TEA e sintomas gastrointestinais em uma coorte egípcia de crianças com TEA.	3 meses	<p>Grupo probiótico TEA - 30 indivíduos (GPTEA); Grupo controle - 30 indivíduos neurotípicos (GNT).</p> <p>GPTEA: receberam probiótico em pó diluído em água, administrado 1x/dia. GNT: serviram apenas como grupo controle.</p> <p>As avaliações foram feitas antes de iniciar o estudo e ao final.</p> <p>Medidas comportamentais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATEC: aplicado pelos pais, avalia a evolução dos sintomas relacionados ao TEA.</li> </ul> <p>Medidas antropométricas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso, altura e (Índice de Massa Corporal) IMC.</li> </ul>	<p>O probiótico em pó, que consiste em cenoura desidratada com 3 cepas (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacteria longum</i>).</p> <p>A dose contém 5 g do pó, sendo que cada grama com <math>100 \times 10^6</math> UFC de cada cepa.</p>	<p>Escala ATEC: fala/linguagem/comunicação (<math>p = 0,017</math>); sociabilidade (<math>p = 0,001</math>); cognição sensorial / consciência (<math>p = 0,026</math>); saúde física / comportamento (<math>p = 0,001</math>); pontuação total (<math>p = 0,001</math>).</p> <p>Antropometria: redução no peso (<math>p = 0,014</math>) e IMC (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>Sintomas gastrointestinais: redução na constipação (<math>p = 0,01</math>); consistência das fezes (<math>p = 0,023</math>); flatulência (<math>p = 0,037</math>); dor abdominal (<math>p = 0,002</math>). Pontuação total (<math>p = 0,0001</math>).</p> <p>PCR: aumento <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacillus</i> (<math>p = 0,0001</math>).</p>

					<p>Avaliação dos sintomas gastrointestinais:  - 6-GSI: avalia 6 sintomas gastrointestinais (constipação, diarreia, consistência das fezes, cheiro das fezes, flatulência e dor abdominal).</p> <p>Avaliação da microbiota intestinal:  - PCR de amostras fecais: contagem de <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacillus</i>.</p> <p>O grupo controle realizou a avaliação antropométrica e PCR de amostras fecais.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Autoras.

Legenda: TEA - Transtorno do Espectro Autista ; DN - Desenvolvimento neurotípico; CS - Colher de sopa; UFC - unidades formadoras de colônias; PedsQL - Pediatric Quality of Life Inventory; PRAS-ASD - Escala de Ansiedade Avaliada pelos Pais para Transtorno do Espectro Autista; TSR - *Target Symptom Rating*; ICA - Inventário de Comportamentos Autísticos; CSHQ - Questionário de Hábitos de Sono das Crianças; IEP - Índice de Estresse Parental; AAS - Alfa-amilase salivar; VABS - Escala de Comportamento Adaptativo de *Vineland*; ASRS - Escala de Autoavaliação do Espectro do Autismo; PEP-3 - Perfil Psicoeducacional -3ª edição; GI *Severity Index* - Avaliação dos sintomas gastrointestinais; PSI - Avaliação de Estresse Parental; SRS - Escala de Responsividade Social; CGI - *Clinical Global Impression*; GI - Índice de Sintomas; ADOS - Cronograma de Observação de Diagnóstico de Autismo; P-CRS - Escala de Melhora Avaliada pelos Pais, ABC-T - *Aberrant Behavior Checklist - Taiwan version*; CBCL - *Child Behavior Checklist*; CGI-S / CGI-I - *Clinical Global Impression - Severity & Improvement*; SNAP - IV - *Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale - IV*; ADOS-2 - Cronograma de Observação de Diagnóstico de Autismo - 2ª edição; RBS-R - Escala de Comportamento Repetitivo - revisada; ABAS-II - Adaptive Behavior Assessment System - 2ª ed.; PSI - Avaliação de Estresse Parental; GSRS - *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*; ATEC - Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo; VABS-II (Escala de Comportamento Adaptativo de *Vineland - 2ª version*; 6-GSI - Índice de Gravidade Gastrointestinal.

Observação: VISBIOME® - nova referência

## 4 DISCUSSÃO

Nesta revisão, há um compilado de efeitos da suplementação probiótica e sua relação com alguma variável relacionada com o trato gastrointestinal, sintomas do TEA, escalas comportamentais e microbiota intestinal.

Dentre as variáveis estudadas, nos estudos selecionados, a suplementação de probióticos apresentou algum efeito benéfico. Principalmente no que se refere aos sintomas gastrointestinais (comuns no TEA) e sua relação na melhora da biodiversidade da microbiota intestinal e da expressão genética e ao estresse parental.

A literatura recente sugere que crianças com TEA têm disbiose em comparação com crianças saudáveis. Sabe-se que o perfil da microbiota fecal demonstra variações de acordo com as regiões, onde há um aumento nas espécies de *Clostridium*, *Bacillus spp.* e *Enterobacteria* e de fungos (por exemplo, *Candida*, *Saccharomyces*), e uma redução nos gêneros *Prevotella* e *Roseburia*. Com a disbiose, também há alterações no metabolismo de aminoácidos, lipídios e carboidratos na microbiota intestinal e está relacionada ao crescimento excessivo de micróbios patogênicos, o que leva ao aumento da permeabilidade intestinal. Isto pode prejudicar a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo que proteínas neurotóxicas periféricas ou metabólitos microbianos entrem no cérebro, levando a danos neuronais ou neuroinflamação (Wan, *et al.* 2024).

### Sintomas gastrointestinais

Dentre os artigos analisados, três apresentaram resultados positivos em relação aos sintomas gastrointestinais. Guidetti, *et al.* (2022) observaram melhora na diarreia e dor abdominal, Niu, *et al.* (2019) na melhora global das escalas de sintomas gastrointestinais e Shaaban, *et al.* (2017) na constipação, consistência das fezes, flatulência e dor abdominal.

Alguns fatores podem ter ligação direta com esses sintomas gastrointestinais, como: alterações na microbiota, dieta restrita em função da seletividade alimentar, alergias, uso de antibióticos, entre outras (Navarro, *et al.* 2016). Pesquisas sugerem que sintomas gastrointestinais estão correlacionados com comportamentos mal-adaptativos, comportamentos agressivos, hiperatividade e regressão da linguagem (Restrepo, *et al.* 2020; Ferguson, *et al.* 2019).

Sabe-se que indivíduos com TEA possuem uma microbiota intestinal diferente em comparação com indivíduos neurotípicos, onde geralmente é composta por microrganismos prejudiciais à saúde (Wang, *et al.* 2020; Ng, *et al.* 2019). No estudo de Ding, *et al.* (2020)

afirmam que uma das maiores diferenças da composição da microbiota intestinal é principalmente na quantidade de cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.

Os *Lactobacillus* possuem algumas funções no intestino, dentre elas a produção de ácido láctico, importante para a inibição de bactérias nocivas. Já as *Bifidobactérias*, são importantes na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), entre suas funções, destacam-se o fortalecimento da barreira intestinal, modulação do sistema imune e efeitos no sistema nervoso, a produção acontece por meio da fermentação de fibras alimentares (Wells. 2011; Tojo, *et al.* 2014). As cepas de *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium denticola* são responsáveis por produzir e transportar substâncias neuroativas que atuam no eixo intestino-cérebro, como o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (Muhammad, *et al.* 2022). Esses achados contribuem com os resultados encontrados nesta revisão, já que os três artigos mencionados neste tópico perceberam melhora nos sintomas gastrointestinais após a suplementação probiótica que continham cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

### **Análise metagenômica**

Em relação a análise metagenômica, dez dos sete artigos analisados nesta revisão trouxeram resultados benéficos do microbioma após a suplementação probiótica. Arnold *et al.* (2019), traz a correlação entre o aumento de *Lactobacillus* e a melhora na percepção dos pais sobre sintomas gastrointestinais. Guidetti, *et al.* (2022) fizeram análise metagenômica e observaram um aumento nos filos *Proteobactérias*, *Firmicutes* e *Actinobactérias* no grupo que recebeu suplementação probiótica e relacionaram com a melhora de sintomas comportamentais e gastrointestinais.

Já, Kong *et al.* (2021) observaram a presença de *Eubacterium hallii*, *Christensenellaceae R7* e *Ruminococcaceae UCG-002*, e relacionaram com a melhora da cognição social. Lin, *et al.* (2024) observaram a diminuição de bactérias com características patogênicas, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Fusobacterium varium* e aumento de *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium longum*, *Collinsella stercoris*, relacionados com a melhora dos sintomas gastrointestinais. Da mesma forma, Niu, *et al.* (2019) observou o aumento de *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Akkermansia* e diminuição de *Escherichia coli* e *Desulfovibrio*. Por fim, Shaaban, *et al.* (2017) perceberam aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e também correlacionaram esta melhora com o comportamento, índices antropométricos e sintomas gastrointestinais.

Dentre os microrganismos mais abundantes na microbiota intestinal de indivíduos com TEA, pode-se destacar o *Clostridium*, principalmente *Clostridium histolyticum* e *Clostridium perfringens* (Fattorusso, *et al.* 2019). Algumas espécies de *Clostridium* produzem propionato,

que pode ter efeitos neurotóxicos em concentrações elevadas. Além disso, alguns estudos feitos em modelos animais, sugerem que o propionato pode induzir mudanças comportamentais que são características do autismo, como hiperatividade, dificuldade em socializar e comportamentos repetitivos (Argou; Zeidàn, 2018).

Um intestino permeável permite a translocação de bactérias e seus metabólitos para a corrente sanguínea, podendo afetar a barreira hematoencefálica, podendo levar a neuroinflamação e danos neuronais (Vuong; Hsiao, 2017). Um estudo comparativo realizado por Abuljadayel, *et al.* (2024) também encontrou aumento em *Clostridium* e diminuição de *Bifidobacterium* e *Prevotella* em crianças com TEA. A literatura afirma que os efeitos de metabólitos microbianos estão diretamente ligados à fisiologia cerebral, portanto a disbiose intestinal contribui com os sintomas tópicos do TEA (Anaclerio, *et al.* 2024).

### **Escalas comportamentais**

Em oito dos onze artigos incluídos nesta revisão, observaram diferenças em escalas comportamentais após a suplementação probiótica. Arnold, *et al.* (2019) observaram perceberam melhora nas escalas *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), onde é avaliada a percepção dos pais sobre os sintomas gastrointestinais, e a Escala de Ansiedade Avaliada pelos Pais para Transtorno do Espectro Autista (PRAS-ASD), instrumento utilizado para avaliar a gravidade de ansiedade em indivíduos com TEA e verificar mudanças com o tratamento. Entretanto, não existem diferenças estatísticas e relacionam a melhora com o aumento de *Lactobacillus*. Porém houve diferença no *Target Symptom Rating* (TSR) ( $p= 0,02$ ), instrumento para a avaliar os problemas que mais preocupam os pais no início do estudo.

Guidetti, *et al.* (2022), observaram resultados estatisticamente relevantes nas escalas: Escala de Comportamento Adaptativo de *Vineland* (VABS), avalia o comportamento adaptativo, incluindo a comunicação, habilidades sociais e de vida diária; Perfil Psicoeducacional -3ª edição (PEP-3), avalia habilidades de desenvolvimento e identifica áreas de dificuldade; e Avaliação de Estresse Parental (PSI), avalia o nível de estresse em relação ao cuidado da criança com TEA.

Kong, *et al.* (2021) relatou diferenças nas escalas: Escala de Responsividade Social (ASR), utilizada para avaliar déficits sociais característicos do TEA; e Inventário de Comportamentos Autísticos (ICA), instrumento utilizado para avaliar comportamentos associados aos TEA .

Lin, *et al.* (2024) percebeu mudanças gerais no comportamento e em comportamentos repetitivos. Liu, *et al.* (2024) avaliou somente o comportamento e observou mudanças em todas as escalas avaliadas no estudo: *Aberrant Behavior Checklist - Taiwan version* (ABC-T),

avaliação aplicada pelos pais, avalia comportamentos desadaptativos comuns no TEA; Escala de Responsividade Social (SRS), avaliação aplicada pelos pais, avalia déficits sociais típicos do TEA; *Child Behavior Checklist* (CBCL), aplicada pelos pais, avalia uma ampla gama de comportamentos e problemas emocionais; aplicada pelo avaliador clínico, avalia a gravidade dos sintomas do TEA/ avalia a melhora global após o tratamento (CGI-I / CGI-I); e *Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale - IV* (SNAP-IV), aplicada pelos pais, avalia sintomas de TDAH e TOD.

No estudo de Mazzone, *et al.* (2024) houve mudanças nas escalas SRS e ABAS-II. Santocchi, *et al.* (2020) perceberam diferenças nas escalas: Cronograma de Observação de Diagnóstico de Autismo - 2ª edição (ADOS-A), avalia a gravidade dos sintomas do TEA; e *Adaptive Behavior Assessment System - 2ª ed.* (ABAS-II). Por fim, Niu, *et al.* (2019) e Shaaban, *et al.* (2017) observaram mudanças na Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC), aplicada pelos pais, avalia a evolução dos sintomas relacionados ao TEA. Avaliação dos sintomas gastrointestinais: foi feita baseado nos relatórios dos pais.

Alguns estudos já demonstraram que os probióticos são capazes de reduzir a produção de citocinas anti-inflamatórias, colaborando para a homeostase intestinal (Kekkonen, 2009). Nesse contexto, foi demonstrado que há uma comunicação bidirecional entre o intestino, sistema imunológico e o cérebro (Goeheler, *et al.* 2007). Sendo assim, é possível explicar por que a suplementação probiótica impacta diretamente no comportamento, explicando os resultados encontrados nos estudos presentes nesta revisão.

Em relação aos probióticos, estudos têm apresentado que a suplementação de cepas de *Lactobacillus* são mais eficazes na modulação do comportamento (Benton, *et al.* 2007; Abdellatif, *et al.* 2020). Esses achados complementam os resultados encontrados neste estudo, já que sete dos oito artigos que obtiveram resultados positivos em escalas de comportamento, tinham em sua composição de suplementação probiótica uma ou mais cepas de *Lactobacillus*.

### **Análise bioquímica**

Além de análises do microbioma dos indivíduos, também foram realizadas algumas análises bioquímicas que estão relacionadas com a sintomatologia do TEA. Guiducci, *et al.* (2021) trazem em seu estudo a avaliação de miRNAs ligados ao TEA e disfunções gastrointestinais e análise de lactoferrina e zonulina. O estudo apresenta redução do miR-21-5p, miRNA relacionado com sintomas comportamentais e aumento de lactoferrina e zonulina após a intervenção probiótica.

Um estudo realizado por Mor, *et al.* (2015) afirma que o miR-21-5p é um dos miRNAs que está intimamente relacionado com baixos níveis do receptor OXRT, que é ativado pela

ocitocina, desse modo, a expressão de alguns miRNAs, como o miR-21-5p diminui os níveis do receptor prejudicando sinais biológicos da interação.

Vuong, *et al.* (2017) revelaram que crianças com TEA apresentam níveis plasmáticos mais elevados de zonulina, proteína moduladora da permeabilidade intestinal, isso pode estar relacionado com os sintomas autísticos. Por outro lado, níveis plasmáticos de lactoferrina, que também foram associados a permeabilidade intestinal, apresentam evidências inconsistentes na literatura, segundo Kushak, *et al.* (2016)

Foram realizadas análise de citocinas e marcadores imunológicos, no estudo de Kong, *et al.* (2021) e em seus resultados, foi encontrado melhora da IL-1 $\beta$  ( $p = 0,05$ ) e do S100B ( $p = 0,05$ ), após a suplementação probiótica combinada com tratamento de ocitocina. Segundo o estudo realizado por Ashwood, *et al.* (2011) crianças com TEA apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, e estão relacionados com comportamentos hiperativos nessa população. Um estudo realizado por Al-Ayadhi, *et al.* (2012), encontrou níveis elevados da proteína S100B em crianças com TEA, a proteína é ligada ao cálcio e reflete danos neurológicos.

Mazzone, *et al.* (2024) apresentou citocinas neuroinflamatórias e células imunes e em seus resultados, após a suplementação probiótica, encontrou valores reduzidos de CD40L, proteína expressa em células T responsáveis por respostas imunes. Alguns estudos encontraram que o aumento na produção de T CD4+ e CD8+ está relacionado com a produção de citocinas pró-inflamatórias, além disso, essa desregulação está também associada com processos alérgicos, comumente encontrados em indivíduos com TEA (Pardo, *et al.* 2017; Chua, *et al.* 2020).

Por fim, Santocchi, *et al.* (2020) também avaliou níveis séricos de citocinas neuroinflamatórias, além de leptina, resistina, calprotectina fecal e metabólitos de ftalatos, entretanto, os pesquisadores não encontraram resultado significativos na comparação de crianças com TEA e neurotípicas após a suplementação probiótica. O fato é que há estudos na literatura que afirmam que indivíduos com TEA possuem níveis elevados de marcadores inflamatórios, leptina, calprotectina fecal e metabólitos de ftalatos (Agramonte, *et al.* 2022; Goldani, *et al.* 2014; Fattoruso, *et al.* 2019; Srisawasdi, *et al.* 2017; Kardas, *et al.* 2016). Porém o estudo realizado por Santocchi, *et al.* (2020), pode não ter encontrado resultados conclusivos na diminuição desses marcadores devido ao tipo de probiótico administrado, tempo de intervenção e delineamento do estudo. É válido ressaltar, que a terapia com a suplementação de probióticos pode não ser efetiva em todos os marcadores biológicos alterados em indivíduos com TEA.

### **Suplementação probiótica em crianças com TEA menores de 6 anos**

O estudo realizado por Lin, *et al.* (2024) aponta em seus resultados uma possível descoberta muito interessante, após a suplementação probiótica os pesquisadores observaram que houve uma redução nos sintomas típicos do TEA em crianças com 6 anos ou menos, e isso pode levar a hipótese de que a suplementação probiótica seja mais eficaz em crianças menores. Um estudo realizado por Hazlett, *et al.* (2017) viu que os primeiros sintomas associados ao TEA aparecerem nos primeiros dois anos de vida, entretanto a maioria das crianças são diagnosticadas após os três anos de idade. Outro estudo descobriu que esse diagnóstico pode ser dado ainda mais cedo, entre 0,79 e 14 meses, pois já há uma estabilidade diagnóstica (Pierce, *et al.* 2019).

É importante ressaltar que os primeiros 1.000 dias antes ou após o nascimento é onde ocorre a maturação do sistema imunológico e do microbioma intestinal (Pantazi, *et al.* 2015). Sendo assim, um diagnóstico precoce de TEA combinado de intervenção probiótica pode ser mais eficaz em crianças menores, já que a microbiota ainda não está bem estabelecida e a modulação do microbioma pode ser facilitada.

### **Estudos com a população majoritariamente masculina**

O estudo realizado por Liu *et al.* (2019) contou com uma população exclusivamente masculina e obteve resultados positivos com relação a escalas comportamentais relacionadas com o TEA. A escolha de realizar um estudo somente com meninos vai de encontro ao que a literatura afirma sobre maior quantidade de diagnósticos de TEA em crianças do sexo masculino (Lai, *et al.* 2014). Há evidências que a prevalência de TEA seja em torno de 4 vezes mais frequente em meninos (Volkmar, *et al.* 2014).

Alguns estudos sugerem que a prevalência de TEA em meninos esteja relacionada com mutações do cromossomo X, principalmente a genes que codificam neuroliginas NLGN3 e NLGN4X, entretanto essa hipótese ainda não é confirmada (Freitag CM. 2007; Jamain, *et al.* 2003).

### **Estado nutricional no TEA**

Santocchi, *et al.* (2020) e Shaaban, *et al.* (2017) realizaram em seus estudos estado nutricional das crianças, ou seja, peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC). Além do estado nutricional, Santocchi, *et al.* (2020), solicitou aos pais das crianças que realizassem registros alimentares. Shaaban, *et al.* percebeu ao final do estudo, que as crianças com TEA diminuíram o peso, bem como o IMC, e associaram isso ao aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.

Um estudo realizado por Kummer, *et al.* (2016) afirma que crianças com TEA possuem

obesidade e sobrepeso com maior frequência. Isso pode estar relacionado com déficits na comunicação, influências biológicas, comorbidades, medicações, alimentação inadequada, entre outras (Dhaliwal, *et al.* 2019). Além de influências biológicas, o ganho de peso está intimamente relacionado com a seletividade alimentar apresentada por crianças com TEA, favorecendo, muitas vezes, o consumo de alimentos hiperpalatáveis que por sua vez tendem a ser mais calóricos, podendo levar ao ganho de peso, além disso é importante ressaltar que esses alimentos são classificados com ultraprocessados, e o consumo frequente pode levar ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (Adams, *et al.* 2018; Louzada, *et al.* 2015).

Além dos hábitos alimentares, tem-se observado que distúrbios do sono podem contribuir para o excesso de peso (Walls, *et al.* 2018). Um estudo encontrou uma associação entre má qualidade do sono e ganho de peso em crianças com TEA, e apresentaram problemas de sono clinicamente significativos em comparação com aqueles com peso saudável (Zuckerman, *et al.* 2014). Sendo assim, a má qualidade no sono pode levar a alterações endócrinas, afetando o metabolismo da glicose e contribuindo para o ganho de peso (Knutson, *et al.* 2012).

Em relação aos microrganismos, foi demonstrado em um estudo realizado por Turnbaugh, *et al.* (2006) apontou que indivíduos com sobrepeso apresentam maiores proporções de *Firmicutes* em comparação com indivíduos eutróficos. Na revisão sistemática realizada por Arraño, *et al.* (2021) foi comprovado que indivíduos com excesso de peso que passaram por suplementação probiótica de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, tiveram perda de peso.

Observa-se que os estudos apresentam algumas limitações, pois muitos deles não possuem significância estatística e não comprovam o real efeito da suplementação. Isto se deve, possivelmente, às amostras onde há uma grande diferença entre número de indivíduos em cada estudo e o tempo das intervenções, que variaram de quatro semanas a oito meses.

Quanto à suplementação dos probióticos, em alguns estudos foram utilizadas misturas probióticas comerciais, enquanto em outras foram feitas combinações específicas e probióticos de cepa única. Os estudos que utilizaram cepas específicas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, obtiveram mais resultados em relação aos que utilizaram probióticos comerciais.

É possível afirmar que há uma relação entre probióticos e atenuação de sintomas típicos do TEA. Entretanto é importante ressaltar que somente a intervenção probiótica, isolada, não é suficiente, trata-se de uma abordagem interdisciplinar, onde a alimentação saudável desempenha um papel fundamental.

Por saber da seletividade alimentar e de manifestações alérgicas entre indivíduos com TEA, o acompanhamento de um profissional nutricionista é essencial. O suporte contribui para a adequação nutricional, manejo das restrições alimentares, e para a promoção de uma melhor qualidade de vida.

## **5 CONCLUSÃO**

Conclui-se que a suplementação de probióticos mostra-se promissora como estratégia adjuvante no manejo dos sintomas de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. Entretanto, faz-se necessário futuros estudos com melhores delineamentos metodológicos, amostras mais homogêneas e mais pesquisas sobre a funcionalidade de cada cepa probiótica.

## REFERÊNCIAS

- Abdellatif, B. *et al.* **O papel promissor dos probióticos no tratamento do intestino alterado em transtornos do espectro autista.** *Int. J. Mol. Sci.* 2020.
- Abuljadayel, D. *et al.* **Microbiota intestinal de crianças com transtorno do espectro autista e irmãos saudáveis: um estudo comparativo.** *Exp. Ther. Med.* 2024.
- Adams, J. B. *et al.* **Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder - a randomized, controlled 12-month trial.** *Nutrients.* 2018.
- Al- Ayadhi, L.Y.; Mostafa, G.A. **Ausência de associação entre níveis séricos elevados de proteína S100B e autoimunidade em crianças autistas.** *Journal of Neuroinflammation.* 2012.
- Alam, R. *et al.* **Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases.** *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2017.
- Anaclerio, F. *et al.* **Microbiota e Autismo: Uma Revisão sobre Análise do Microbioma Oral e Intestinal por meio do Sequenciamento 16S rRNA.** *Biomedicines.* 2024.
- Argou-Cardozo, I.; Zeidán-Chuliá, F. **Bactérias Clostridium e Condições do Espectro Autista: Uma Revisão Sistemática e Contribuição Hipotética dos Níveis Ambientais de Glifosato.** *Med. Sci.* 2018.
- Arnold, L. *et al.* **Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial.** *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2019.
- Ashwood, P. *et al.* **Citocinas plasmáticas elevadas em transtornos do espectro autista evidenciam disfunção imunológica e estão associadas a resultados comportamentais prejudicados.** *Brain, Behavior, and Immunity.* 2011.
- Associação Americana de Psiquiatria. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM.** 5a ed. Porto Alegre: *Artmed.* 2014.
- Benton, D. *et al.* **Impacto do consumo de uma bebida láctea contendo probiótico no humor e na cognição.** *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007.
- Buie, T. **Potenciais fatores etiológicos da perturbação do microbioma no autismo.** *Clinical Therapeutics.* 2015.
- Bougeard, C. *et al.* **Prevalência de Transtorno do Espectro Autista e Comorbidades em Crianças e Adolescentes: Uma Revisão Sistemática da Literatura.** *Frontiers in Psychiatry,* v. 12, p. 744709, 2021.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 241, de 26 de julho de 2018.** Dispõe sobre probióticos. Brasília, DF: ANVISA, 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018.** Dispõe sobre suplementos alimentares. Brasília, DF: ANVISA, 2018.

Cavanaugh, G. *et al.* **Enteric Dysbiosis in Children With Autism Spectrum Disorder and Associated Response to Stress.** *The Cereus Journal of Medical Science.* 2024.

Chua, R. *et al.* **Compreendendo a relação entre alergia e distúrbios do neurodesenvolvimento: uma revisão atual de fatores e mecanismos.** *Frontiers in Neurology.* 2021.

Ding, X. *et al.* **Alterações na microbiota intestinal em pacientes com transtornos do espectro autista.** *J Psychiatr Res.* 2020.

Dhaliwal, K. *et al.* **Risk factors for unhealthy weight gain and obesity among children with autism spectrum disorder.** *International Journal of Molecular Sciences.* 2019.

Diaz, R. **Microbioma fetal, neonatal e infantil: perturbações e efeitos subsequentes no desenvolvimento e comportamento do cérebro.** *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2016.

Dinan, T. *et al.* **Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior.** *Journal of Psychiatric Research.* 2015.

Eisenhofer, R. *et al.* **Contaminação em estudos de microbioma de biomassa microbiana baixa: questões e recomendações.** *Trends in Microbiology.* 2019.

Fattorusso, A. *et al.* **Transtornos do Espectro do Autismo e a Microbiota Intestinal.** *Nutrientes.* 2019.

Ferguson, B. *et al.* **A relação entre sintomas gastrointestinais, comportamentos problemáticos e sintomas internalizantes em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista.** *Front Psychiatry.* 2019.

Fond, G. *et al.* **The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review.** *Pathologie Biologie (Paris).* 2015.

Freitag, C. **A genética dos transtornos autistas e sua relevância clínica: uma revisão da literatura.** *Molecular Psychiatry.* 2007.

Gilbert, J. *et al.* **Compreensão atual do microbioma humano.** *Nature Medicine.* 2018.

Gou, H. *et al.* **Como os probióticos intestinais restauram a barreira intestinal?** *Frontiers in Microbiology.* 2022.

Goehler, L. *et al.* **Sinais viscerossensoriais induzidos por infecção do intestino aumentam a ansiedade: implicações para a psiconeuroimunologia.** *Brain Behav. Immun.* 2007.

- Guidetti, C. et al. **Randomized Double-Blind Crossover Study for Evaluating a Probiotic Mixture on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms of Autistic Children.** *Journal of Clinical Medicine.* 2022.
- Guiducci, L. et al. **Expression of miRNAs in Pre-Schoolers with Autism Spectrum Disorders Compared with Typically Developing Peers and Its Effects after Probiotic Supplementation.** *Journal of Clinical Medicine.* 2023.
- Han, W. et al. **Um circuito neural para recompensa induzida pelo intestino.** *Cell.* 2018.
- Hazlett, H. et al. **Desenvolvimento cerebral precoce em bebês com alto risco de transtorno do espectro autista.** *Nature.* 2017.
- He, X. et al. **Efeitos dos probióticos no transtorno do espectro autista em crianças: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos.** *Nutrients.* 2023.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2022 identifica 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas com autismo no Brasil.** Agência de Notícias IBGE, 2024.
- Jamain, S. et al. **Mutações dos genes ligados ao cromossomo X que codificam as neuroliginas NLGN3 e NLGN4 estão associadas ao autismo.** *Nature Genetics.* 2003.
- Jang, Y. et al. **Espécies de Lactobacillus fermentum melhoram a colite induzida por sulfato de dextrana sódica, regulando a resposta imune e alterando a microbiota intestinal.** *Gut Microbes.* 2019.
- Kang, D. et al. **Redução da incidência de *Prevotella* e outros fermentadores na microflora intestinal de crianças autistas.** *PLoS ONE.* 2013.
- Kardas, F. et al. **Aumento das concentrações séricas de ftalatos (MEHP, DEHP) e bisfenol A em crianças com transtorno do espectro autista: o papel dos desreguladores endócrinos na etiopatogenia do autismo.** *Journal of Child Neurology.* 2016.
- Kim, S. et al. **Bactérias intestinais maternas promovem anormalidades no neurodesenvolvimento em filhotes de camundongos.** *Nature.* 2017.
- Kong, X. et al. **Evidências novas e preliminares sobre microbiota oral e intestinal alterada em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA): Implicações para o diagnóstico e subtipificação do TEA com base em biomarcadores microbianos.** *Nutrients.* 2019.
- Kong, X. et al. **Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial.** *Nutrients.* 2021.
- Knutson, K. **O sono inadequado desempenha um papel na vulnerabilidade à obesidade?** *American Journal of Human Biology.* 2012.
- Lai, M. et al. **Autism.** *Lancet.* 2014.

Lai, M. *et al.* **Prevalência de diagnósticos concomitantes de saúde mental na população com autismo: uma revisão sistemática e meta-análise.** *Lancet Psychiatry*. 2019.

Lach, G. *et al.* **Ansiedade, depressão e o microbioma: o papel dos peptídeos intestinais.** *Neurotherapeutics*. 2018.

Lach, G. *et al.* **Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas.** *Vitalle – Revista de Ciências da Saúde*. 2017.

Lin, C. *et al.* **Efficacy and safety of *Bacteroides fragilis* BF839 for pediatric autism spectrum disorder: a randomized clinical trial.** *Frontiers in Nutrition*. 2024.

Liu, P. *et al.* **Crosstalk between the gut microbiota and the brain: An update on neuroimaging findings.** *Frontiers in Neurology*. 2019.

Liu, Y. *et al.* **Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.** *Nutrients*. 2019.

Louzada, M. *et al.* **Alimentos ultraprocessados e o perfil nutricional da dieta no Brasil.** *Revista de Saúde Pública*. 2015.

Luang-In, V. *et al.* **Efeitos psicobióticos de probióticos multicepas originários de alimentos fermentados tailandeses em um modelo de rato.** *Food Sci. Anim. Resour.* 2020.

Luna, R. *et al.* **Assinaturas distintas de microbioma e neuroimune se correlacionam com dor abdominal funcional em crianças com transtorno do espectro autista.** *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2017.

Mazzone, L. *et al.* **Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial.** *Clinical and Translational Report*. 2024.

Mor, M. *et al.* **Hipometilação do promotor miR-142 e regulação positiva de microRNAs que têm como alvo o gene do receptor de ocitocina no córtex pré-frontal do autismo.** *Molecular Autism*. 2015.

Muhammad, F. *et al.* **O Eixo Molecular Intestino-Cérebro no Desenvolvimento Cerebral Inicial.** *Int. J. Mol. Sci.* 2022.

Navarro, F. *et al.* **Os probióticos podem beneficiar crianças com transtornos do espectro autista?** *World J. Gastroenterol.* 2016.

Ng, Q. *et al.* **Uma revisão sistemática do papel dos prebióticos e probióticos nos transtornos do espectro autista.** *Medicina*. 2019.

Niu, M. *et al.* **Characterization of Intestinal Microbiota and Probiotics Treatment in Children With Autism Spectrum Disorders in China.** *Frontiers in Neurology.* 2019.

Organização Mundial de Saúde. **Autism spectrum disorders.** 2022.

Organização Pan-Americana da Saúde. **Transtorno do Espectro Autista.** 2020.

Organização Pan-Americana da Saúde **Transtorno do espectro autista.** 2024.

Oakley, B. *et al.* **Como os traços essenciais do autismo e os sintomas associados se relacionam com a qualidade de vida? Resultados do Projeto Europeu Longitudinal do Autismo.** *Autism.* 2021.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, *et al.* (2022). **The PRISMA 2022 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n 71.11.

Pantazi, A. *et al.* **Desenvolvimento da microbiota intestinal nos primeiros 1000 dias após o nascimento e potenciais intervenções.** *Nutrients.* 2023.

Pardo, C. *et al.* **Mediadores imunológicos séricos e do líquido cefalorraquidiano em crianças com transtorno autista: um estudo longitudinal.** *Molecular Autism.* 2017.

Patusco, R; Ziegler, J. **Papel dos probióticos no tratamento da disfunção gastrointestinal em crianças com transtorno do espectro autista: uma atualização para profissionais.** *Advances in Nutrition.* 2018.

Pierce, K. *et al.* **Avaliação da estabilidade diagnóstica do fenótipo inicial do transtorno do espectro autista na população em geral a partir dos 12 meses.** *JAMA Pediatrics.* 2019.

Restrepo, B. *et al.* **Perfis de desenvolvimento e comportamento em crianças com transtorno do espectro autista e sintomas gastrointestinais concomitantes.** *Autism Res.* 2020.

Santocchi, E. *et al.* **Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial.** *Frontiers in Psychiatry.* 2020.

Santuary, M. *et al.* **Estudo piloto de suplementação de probióticos/colostro na função intestinal em crianças com autismo e sintomas gastrointestinais.** *PloS one.* 2019.

Sarkar, A. *et al.* **Psicobióticos e a manipulação dos sinais bactérias-intestino-cérebro.** *Trends in Neurosciences.* 2016.

Sgritta, M. *et al.* **Mecanismos subjacentes às mudanças mediadas por micróbios no comportamento social em modelos murinos de Transtorno do Espectro Autista.** *Neuron.* 2019.

Shaaban, S. *et al.* **The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study.** *Nutritional Neuroscience.* 2017.

Sharon, G. *et al.* **O sistema nervoso central e o microbioma intestinal.** *Cell.* 2016 .  
Sichetti, M. *et al.* **Efeito anti-inflamatório da formulação probiótica multicepas (*L. rhamnosus*, *B. lactis* e *B. longum*).** *Nutrição.* 2018.

Srisawasdi, P. *et al.* **Impacto da risperidona na leptina e na insulina em crianças e adolescentes com transtornos do espectro autista.** *Clinical Biochemistry.* 2017.

Higgins JPT, Green S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.** [Internet]. docs.edtechhub.org. John Wiley & Sons; 2011.

Tojo, R. *et al.* **Microbiota intestinal na saúde e na doença: papel das bifidobactérias na homeostase intestinal.** *World Journal of Gastroenterology.* 2014.

Turnbaugh, P. *et al.* **Um microbioma intestinal associado à obesidade com maior capacidade de captação de energia.** *Nature.* 2006.

Volkmar, F; McPartland, J. **From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept.** *Annual Review of Clinical Psychology.* 2014.

Vuong, H; Hsiao, E. **Papéis emergentes para o microbioma intestinal no transtorno do espectro autista.** *Biological Psychiatry.* 2017.

Walls, M. *et al.* **Prevention and management of obesity in children with autism spectrum disorder among primary care pediatricians.** *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2018.

Wan, Y; Su, Q; Ng, S. **Novos insights sobre o microbioma intestinal e o autismo.** *Trends Mol. Med.* 2024.

Wang, L. *et al.* **Aumento da abundância de *Sutterella* spp. e *Ruminococcus torques* nas fezes de crianças com transtorno do espectro autista.** *Molecular Autism.* 2013.

Wang, Y; Kasper, L. **O papel do microbioma em distúrbios do sistema nervoso central.** *Brain, Behavior, and Immunity.* 2014.

Wang, Y. *et al.* **Probióticos e intervenção com fruto-oligossacarídeos modulam o eixo microbiota-intestino-cérebro para melhorar o espectro do autismo, reduzindo também o estado hiperserotonérgico e o distúrbio do metabolismo da dopamina.** *Pharmacol. Res.* 2020.

Wells, J. **Mecanismos imunomoduladores de lactobacilos.** *Fábricas de células microbianas.* 2011.

Yap, C. *et al.* **Preferências alimentares relacionadas ao autismo mediam associações entre autismo e microbioma intestinal.** *Cell.* 2021.

Yunes, R. *et al.* **Uma formulação probiótica potencial multicepas de *Lactobacillus plantarum* 90sk e *Bifidobacterium adolescentis* 150 produtores de GABA com efeitos antidepressivos.** *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2020.

Zuckerman, K. *et al.* **Sobrepeso e obesidade: prevalência e correlatos em uma grande amostra clínica de crianças com transtorno do espectro autista.** *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014.

Zuffa, S. *et al.* **Diferenças na composição e funcionalidade da microbiota intestinal em bebês com maior probabilidade de desenvolver transtorno do espectro autista no início da vida.** *Translational Psychiatry*. 2023.