

IMPACTO DO USO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS COMO MEDIDA TERAPÊUTICA PARA A RECUPERAÇÃO DA MICROBIOTA EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA - REVISÃO INTEGRATIVA^I

Fernando Antônio Figueiredo Maciel^{II}

Renata Rodrigues da Silva Quincó^{III}

Edlainny Araújo Ribeiro^{IV}

RESUMO

O presente artigo apresenta como objetivo analisar o papel clínico do uso de prebióticos e probióticos no manejo de distúrbios gastrointestinais em pacientes com transtorno do espectro autista, bem como, descrever as evidências acerca dos benefícios associados. **Métodos:** Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura realizada por meio das bases de dados *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)), publicadas no período de 2012 a 2022. Foram identificados 954 artigos inicialmente e 12 foram incluídos para a revisão. Os probióticos mais frequentes foram *Lactobacillus*, *Lactobacillus acidophilus* e o *Bifidobacteria longum*, responsáveis por gerar melhora global dos sintomas gastrointestinais de constipação, dor abdominal e diarreia, e melhora do comportamento social do TEA. O mecanismo pelo qual estes probióticos agem são a partir da produção de neurotransmissores incluindo dopamina, norepinefrina, serotonina, ácido 4-aminobutírico (GABA), acetilcolina e histamina, que podem modular os níveis de serotonina e dopamina no cérebro, regulando os sintomas de irritabilidade, estereotipia e hiperatividade associada ao TEA. Portanto, faz-se necessária a realização de mais ensaios clínicos de longa duração a fim de avaliar o impacto do uso de probióticos e prebióticos para as sintomatologias geradas pelo TEA, podendo desta forma contribuir para melhora da qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-chave: Disbiose. Trato Gastrointestinal. Transtorno do espectro autista. Prebióticos. Probióticos.

Data de Aprovação: 22 de agosto de 2023

^I Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2023.

^{II} Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: Fernando_antonio1515@hotmail.com

^{III} Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: renataquinco@hotmail.com

^{IV} Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: dyd_araujo77@hotmail.com

ABSTRACT

This paper aims to analyze the clinical role of prebiotics and probiotics in the management of gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorder, as well as to describe the evidence about the associated benefits. Methods: This research consists of an integrative literature review conducted using the National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) databases, published from 2012 to 2022. 954 articles were identified initially and 12 were included for the review. The most frequent probiotics were *Lactobacillus*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacteria longum*, which were responsible for generating overall improvement in gastrointestinal symptoms of constipation, abdominal pain, and diarrhea, and improved social behavior in SAD. The mechanism by which these probiotics act is from the production of neurotransmitters including dopamine, norepinephrine, serotonin, 4-aminobutyric acid (GABA), acetylcholine, and histamine, which can modulate serotonin and dopamine levels in the brain, regulating the symptoms of irritability, stereotypy, and hyperactivity associated with ASD. Therefore, more long-term clinical trials are needed to evaluate the impact of probiotics and prebiotics on the symptoms generated by ASD, and thus contribute to improving the quality of life of these patients.

Keywords: Dysbiosis. Gastrointestinal Tract. Autism Spectrum Disorder. Prebiotics. Probiotics.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autista (TEA) é um grupo de complexos distúrbios biológicos do desenvolvimento neurológico caracterizados por comportamentos repetitivos, dificuldades na interação social com deficiências marcantes na comunicação verbal e emocional. Estima-se que o TEA atinge 1 a 2% da população mundial, sendo aproximadamente 2 milhões de pessoas no Brasil¹.

Pacientes que apresentam esta condição possuem problemas médicos recorrentes que geram um impacto negativo em sua qualidade de vida. Cerca de 30 a 70% destes pacientes apresentam distúrbios gastrointestinais que variam de sintomas leves a graves, a exemplo da constipação, dor abdominal, diarreia e síndrome do cólon irritável.² Além disso, os sintomas gastrointestinais se correlacionam positivamente com a gravidade das manifestações neurológicas, sendo necessária a realização de intervenções com foco na saúde gastrointestinal desses pacientes³.

A microbiota intestinal de pacientes com TEA é escassa e menos diversificada, no entanto, apresenta maior densidade de patógenos ao serem comparados com os pacientes neurotípicos.⁴ As alterações na microbiota promovem respostas inflamatórias localizadas que aumentam a permeabilidade intestinal e a entrada de metabólitos bacterianos ou nutrientes

parcialmente digeridos na corrente sanguínea, acentuando os transtornos digestivos e neurológicos⁵.

A fim de promover o equilíbrio da microbiota intestinal, é proposto para estes pacientes o uso de prebióticos e probióticos. Os probióticos são organismos vivos não patogênicos com efeitos benéficos nos hospedeiros, já os prebióticos são formados por um composto não digerível, consistindo em hidratos de carbono, que por meio da sua metabolização por microrganismos no intestino, modula a composição e a atividade da microbiota intestinal⁶.

Em relação ao eixo intestino-cérebro, há evidências de que o *B. infantis* aumenta os níveis plasmáticos de triptofano, afetando assim a transmissão e produção de serotonina, dopamina e noradrenalina, e consequentemente reduzindo os sintomas de ansiedade, depressão e do TEA. Apesar do avanço dos estudos em relação a esta temática, há algumas lacunas que precisam ser esclarecidas⁷.

Portanto, ao considerar o impacto na qualidade de vida dos pacientes com TEA devido aos sintomas gastrointestinais, torna-se relevante a realização deste estudo, visto que irá contribuir com o direcionamento para elaboração de medidas terapêuticas alternativas para a melhoria dos sintomas gastrointestinais dos pacientes com transtorno do espectro autista, e consequente melhoria na qualidade de vida destes pacientes.

Desta forma, o presente artigo apresenta como objetivo analisar o papel clínico do uso de prebióticos e probióticos no manejo de distúrbios gastrointestinais em pacientes com transtorno do espectro autista, bem como, descrever as evidências acerca dos benefícios associados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual apresenta como característica a síntese dos resultados de pesquisas anteriores, realizando o direcionamento para um padrão de busca sistematizado e seleção dos artigos a serem revisados a partir de uma questão norteadora.⁸ Para a construção da revisão foram seguidas as seguintes etapas: elaboração da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, análise e interpretação dos resultados, e síntese do conhecimento.⁹

A fim de possibilitar a localização dos estudos disponíveis nas bases de dados foi elaborada a seguinte questão norteadora: **“Quais são os benefícios clínicos do uso de prebióticos e probióticos no manejo dos distúrbios gastrointestinais em pacientes com transtorno do espectro autista?”**.

A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)). Os descritores e palavras-chave foram obtidos por consulta ao Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso dos operadores booleanos “OR” e “AND”. A tabela 1 demonstra os descritores que foram utilizados neste estudo, assim como as combinações para a busca.

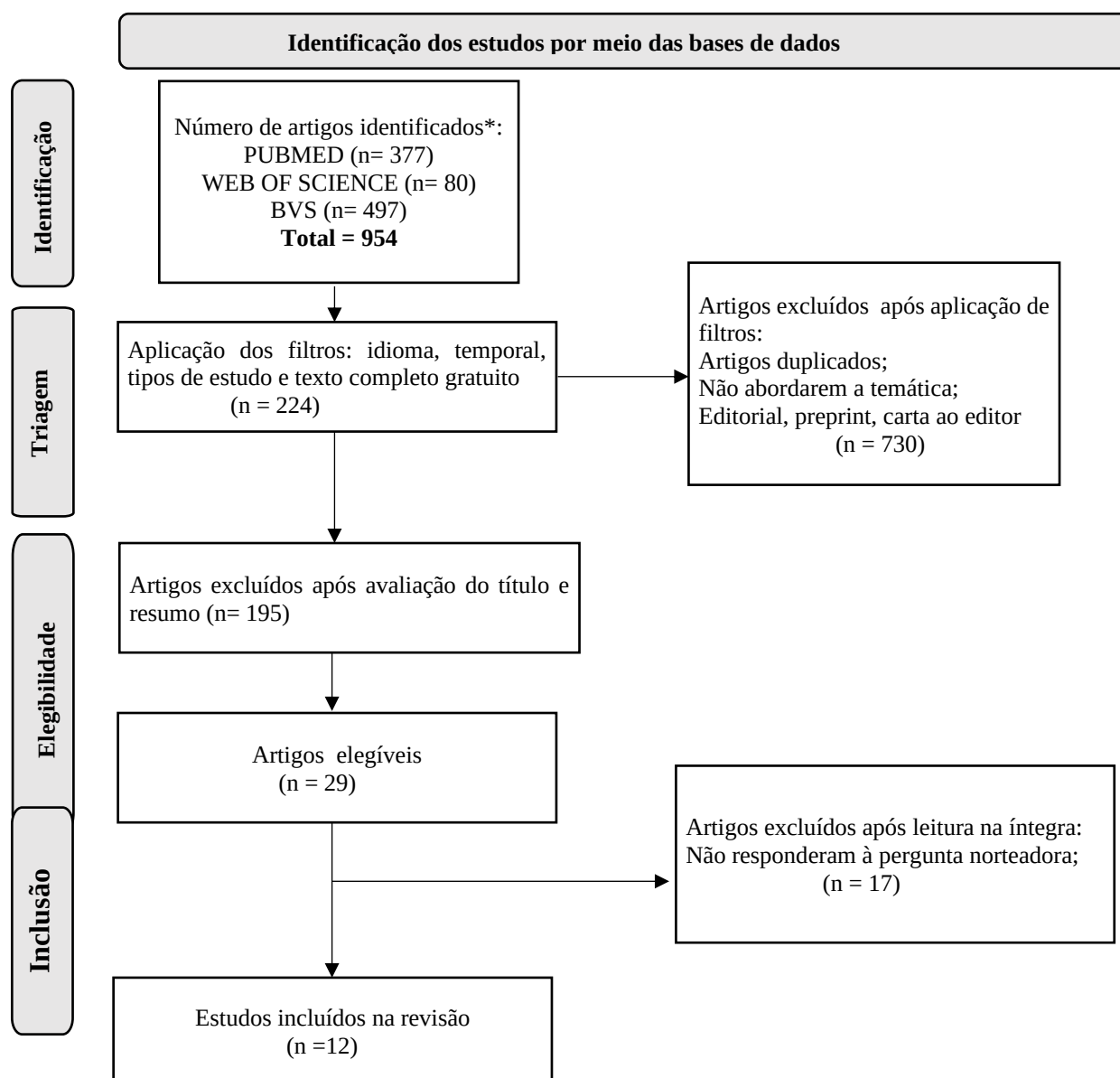
Tabela 1. Descritores e cruzamentos para busca

PUBMED/BVS (inglês)
"Dysbiosis" OR "Intestinal Microbiota" AND "Autism Spectrum Disorder" AND "Prebiotics" OR "Probiotics"

Fonte: autores da pesquisa (2023)

Após a pesquisa nas bases de dados, foi utilizado o filtro de idioma, sendo incluídos artigos em inglês, no período de 2012 a 2022 (10 anos) e que apresentassem foco no papel clínico do uso de prebióticos e probióticos para o manejo dos distúrbios gastrointestinais comuns em pacientes que apresentam o transtorno do espectro autista. Posteriormente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos a fim de verificar se apresentavam a temática abordada. Após este processo, os artigos restantes foram lidos na íntegra, buscando eleger os estudos que respondessem à pergunta norteadora e, assim, coletar os resultados. A figura 1 demonstra as etapas e os resultados da pesquisa.

Figura 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa



Fonte: Adaptado de Página MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71

Os artigos que não foram compatíveis com os critérios já descritos foram excluídos, bem como aqueles que não responderam à questão norteadora. Além disso, foram excluídos os artigos de opinião, editoriais e pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Para os artigos incluídos foram analisados a identificação da publicação, a autoria, os objetivos da pesquisa, o local de realização do estudo, o método, o tipo de estudo e o nível de evidência.

A classificação quanto aos Níveis de Evidência (NE) seguiu os critérios já validados: nível 1- estudos com desenho metodológico de meta-análise ou revisões sistemáticas; nível 2-

ensaios clínicos randomizados controlados; nível 3- ensaios clínicos sem randomização; nível 4- estudos de coorte e caso-controle; nível 5- revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; nível 6- estudos descritivos ou qualitativos.¹⁰ A coleta foi realizada em março de 2023 e a análise dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por dois avaliadores. Os dados extraídos foram tabulados em planilha própria.

RESULTADOS

A amostra deste estudo foi constituída por 12 artigos. A maioria apresentou desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática – NE 1 – 58,3% (7/12), seguidos por ensaios clínicos randomizados controlados – NE – 33,3% (4/12) e ensaios clínicos sem randomização – NE 3 – 8,33% (1/12).

Do total de artigos analisados, o ano com maior número de artigos sobre essa temática foi 2019 com 33,3% (4/12), todos os artigos estavam redigidos em inglês. Além disso, 91,6% (11/12) dos artigos incluídos associaram o uso de prebióticos ou probióticos a benefícios diretos ou indiretos 8,4% (1/12) em pacientes com transtorno do espectro autista (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização dos títulos incluídos na revisão e respostas para a problemática.

Título	Ano	NE	Objetivos	Prebiótico/ Probiótico	Benefícios descritos
Functional feeding to alleviate gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorders: A systematic review ¹⁴ (MEJÍA JH <i>et al.</i> , 2022)	2022	1	Analisar e discutir a eficácia das terapias de alimentação funcional baseadas em intervenções com dietas livres de gluten y/o caseína (LGLC) e suplementação prebiótica/probiótica para aliviar o TGI em pacientes com TEA de 2-18 anos de idade.	Dietas modificadas em glúten e/ou caseína; suplementos de prebióticos/probióticos como <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacteria longum</i> .	O uso de prebióticos/probióticos reduziu a prevalência de constipação, diarreia, dor abdominal, dor ao evacuar e flatulência, e em alguns casos melhoras a consistência das fezes.
Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a	2022	1	Oferecer aos profissionais uma visão geral das	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> ,	Os autores levantaram a hipótese de que as

Gut-Brain Link in Autism? A Systematic Review¹¹ (PROSPERI M <i>et al.</i>, 2022)			possíveis opções terapêuticas para modificar a disbiose, os sintomas gastrointestinais e a gravidade do TEA, modulando o eixo microbiota-intestino-cérebro no TEA.	<i>L. rhamnosus</i>, <i>B. longum</i>. Fórmula “De Simone” (<i>S. thermophilus</i> DSM 24731, <i>B. short</i> DSM 24732, <i>B. longum</i>, <i>B. infantis</i>, <i>L. paracasei</i>, <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>. Prebiótico: fruto-oligossacarídeo	melhorias nos sintomas de disbiose intestinal e constipação poderiam, por sua vez, ajudar a atenuar o nível de citocinas séricas e a irritabilidade comportamental.
Probiotic Therapy for Treating Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Clinical Trials¹⁶ (LIU J <i>et al.</i>, 2019)	2019	1	Avaliar a eficácia dos probióticos no alívio dos sintomas comportamentais de TEA e comorbidades gastrointestinais.	Lab158 (<i>Lactobacilli</i> e <i>Enterococci</i>); Erec482 (<i>Clostridium cluster XIVa</i>);	Melhora dos comportamentos de TEA e sintomas gastrointestinais.
Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms¹³ (SANCTUARY MR <i>et al.</i>, 2019)	2019	2	Avaliar a tolerabilidade de um probiótico (<i>Bifidobacterium infantis</i>) em combinação com um Produto de Colostro Bovino (PCB) como fonte de oligossacarídeos prebióticos e avaliar o microbioma	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>subsp. Infantis</i> e Produto de colostro bovino.	Melhora global nos sintomas gastrointestinais, a exemplo da constipação e diarreia. No grupo apenas PCB, houve uma redução significativa na irritabilidade, estereotípia, hiperatividade, juntamente com

			gastrointestinal e fatores imunológicos em crianças com TEA e comorbidades gastrointestinais.		uma tendência de redução significativa na letargia. O tratamento combinado de PCB + probiótico demonstrou uma redução significativa apenas na letargia.
Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials ²⁰ (SONG W <i>et al.</i> , 2022)	2022	1	Explorar se os probióticos e prebióticos podem melhorar a gravidade geral dos sintomas de TEA em crianças, a gravidade dos problemas gastrointestinais (GI) e a psicopatologia comórbida no TEA.	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus para-casei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128.	Efeito muito significativo no cheiro das fezes, e na melhora dos problemas gastrointestinais de constipação e diarreia. A pesquisa mostrou que a combinação de probióticos e prebióticos tem um efeito muito significativo na melhoria da fala/ linguagem/ comunicação em crianças com TEA e apresentou um efeito significativo na melhoria da socialização.
Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial ²¹	2021	2	Avaliar a terapia combinada entre probióticos e ocitocina e os efeitos benéficos aos sintomas do TEA.	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128	Redução dos principais sintomas sociocomportamentais do TEA e funcionamento clínico global.

(KONG XJ *et al.*,
2021)

Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review ¹⁸ (YANG J <i>et al.</i> , 2020)	2020	1	Revisar sistematicamente os efeitos das intervenções microbianas intestinais na microbiota intestinal, sintomas comportamentais e sintomas gastrointestinais em crianças com TEA.	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Lactobacillus</i> , e <i>Bacteroidetes</i>	Regulação do sistema imunológico intestinal. Melhora dos sintomas de irritabilidade.
Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial ¹⁵ (ARNOLD <i>et al.</i> , 2019)	2019	2	Analisar os probióticos para qualidade de vida no transtorno do espectro do autista.	<i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i>	Desfecho primário: melhora na escala PedsQL GI. Desfechos secundários: melhora da ansiedade e composição da microbiota comunitária.
A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders ¹⁷ (NG QX <i>et al.</i> , 2019)	2019	1	Examinar o papel clínico dos prebióticos e probióticos no manejo dos sintomas gastrointestinais e centrais do TEA.	<i>Lactobacillus</i>	Redução nas respostas de hipersensibilidade.
A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs) ¹² (GRIMALDI R <i>et al.</i> , 2018)	2018	2	Avaliar o impacto de dietas de exclusão e uma intervenção prebiótica de 6 semanas de galactooligosacarídeo Bimuno®	Galactooligosacarídeo Bimuno	Escores mais baixos de dor abdominal e evacuação.

				(B-GOS®) em 30 crianças autistas.			
The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study ¹⁹ (SHAABAN SY <i>et al.</i> , 2018)	2018	3	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos probióticos em uma coorte egípcia de crianças com TEA.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacteria longum</i>	Aumentos nas contagens de colônias de <i>Bifidobacteria</i> e níveis de <i>Lactobacilli</i> , com uma redução significativa no peso corporal, bem como melhorias significativas na gravidade do autismo e sintomas gastrointestinais		
Use of probiotics in pediatric patients with autism spectrum disorder: a systematic review ²² (ALVARES MA <i>et al.</i> , 2021)	2021	1	Fornecer uma revisão atualizada para esclarecer o efeito do uso de probióticos, quando comparado ao placebo, no aspecto comportamental e no trato gastrointestinal (TGI) de pacientes pediátricos com TEA.	Uso da mistura probiótica Vivomixx®	Melhora dos sintomas gastrointestinais, como constipação, dor abdominal, redução da diarreia e melhora da consistência das fezes.		

Fonte: Autoria própria, 2023.

Considerando o tipo de tratamento, os principais prebióticos citados foram Fruto-oligossacarídeo 8,3% (1/12)¹¹, Galactooligossacarídeo Bimuno 8,3% (1/12)¹² (GRIMALDI *et al.*, 2018), produto de colostro bovino 8,3% (1/12)¹³, dietas modificadas em glúten e/ou caseína 8,3% (1/12)¹⁴.

Os probióticos mais frequentes foram *Lactobacillus* 33,3% (4/12)^{15,16,17,18}, *Lactobacillus acidophilus* 33,3% (4/12)^{11,14,19,20}, *Bifidobacteria longum* 33,3% (4/12)^{11,13,14,19}.

Bifidobacterium infantis 25% (3/12)^{11,13,20}, *Lactobacillus rhamnosus* 25% (3/12)^{11,14,19} e *Lactobacillus plantarum* 25% (3/12)^{11,20,21}.

Dentre os benefícios associados ao uso de probióticos, destacou-se escores mais baixos de dor abdominal e evacuação 16,6% (2/12)^{12,14}, redução significativa na irritabilidade, estereotipia, hiperatividade, juntamente com uma tendência de redução significativa na letargia 8,3% (1/12)¹³, e melhoria no processo de socialização 8,3% (1/12)²⁰.

Já considerando os benefícios descritos para uso de probióticos, os mais citados foram melhora global dos sintomas gastrointestinais de constipação, dor abdominal e diarreia 75% (9/12)^{11,13-16,18-20,22} e melhora do comportamento social do TEA 58,3% (7/12)^{11,15,16,18,19,20,21}.

Ademais, foram relatadas limitações ou dificuldades associadas ao uso dessas intervenções, com destaque para o tamanho amostral, a fim de mensurar o tamanho do efeito dos sintomas-alvo 58,3% (7/12)^{13,15-17,19-21}, disparidade entre os resultados devido à heterogeneidade na composição da microbiota dos participantes 50% (6/12)^{11,13,14,18,20,22}.

Nesse sentido, as perspectivas clínicas futuras são de realização de mais ensaios clínicos controlados randomizados utilizando um grupo maior de indivíduos a fim de mensurar o impacto real do uso de probióticos e prebióticos nos sintomas sociocomportamentais do TEA, bem como utilizar estes componentes como terapia complementar, de longo prazo, associado ao tratamento convencional^{15,17,19,20,22}.

DISCUSSÃO

É evidente que pacientes acometidos por TEA apresentam sintomas gastrointestinais devido à Disbiose da microbiota intestinal ou às anormalidades gastrointestinais^{14,22}. Este fato, ressalta a importância deste estudo, que está centrado na obtenção de conhecimentos atualizados acerca das alternativas terapêuticas, a fim de gerar qualidade de vida para estes pacientes.

Dessa forma, ressalta-se que a flora intestinal pode ajustar o nível de metabólitos intestinais, a exemplo dos neurotransmissores e hormônios, por meio de uma mudança na diversidade. Isso pode ter um impacto no comportamento, interesse, humor, trato gastrointestinal e padrões de sono em crianças²¹. Corroborando este fato, sabe-se que as bactérias intestinais podem produzir neurotransmissores diretamente ou por meio de vias biossintéticas do hospedeiro, e que as alterações na microbiota intestinal podem resultar em desregulação de neurotransmissores no sistema periférico e distúrbios do neurodesenvolvimento¹⁷.

Assim, bactérias benéficas, a exemplo do *Lactobacillus* sp. e *Bifidobacterium* spp. produzem neurotransmissores incluindo dopamina, norepinefrina, serotonina, ácido 4-aminobutírico (GABA), acetilcolina e histamina, que podem modular os níveis de serotonina e dopamina no cérebro, servindo como agente ansiolítico e assim regulando os sintomas de irritabilidade, estereotipia e hiperatividade associada ao TEA^{13,18}.

Nesse contexto, os prebióticos galacto-oligosacarídeos demonstraram elevar o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no hipocampo. A expressão de BDNF é importante para a neurogênese contínua no hipocampo adulto, e seus níveis no sangue humano demonstram estar negativamente correlacionados com a gravidade da depressão. Além disso, a suplementação com prebióticos modula a ansiedade, apresentando efeito ansiolítico associado a um aumento no intestino de *Bifidobacterium* spp. e uma atenuação das proteínas receptoras de IL-1B e 5-HT2A no córtex frontal após a administração de lipossacarídeo^{12,23}.

Há evidências que corroboram os dados mencionados, como estudo realizado por Kristensen *et al.* (2016)²⁴, o qual identificou-se que 20% dos pacientes mostraram um efeito do tratamento com probióticos na microbiota fecal com evidência de efeito terapêutico dos probióticos em processos patológicos. Além disso, de nove probióticos que podem alterar a microbiota 66,7% apresentaram evidência científica de melhora dos sintomas para pelo menos uma doença. Os principais mecanismos da probiose incluem a manipulação das comunidades microbianas intestinais, supressão de patógenos, imunomodulação, estimulação da proliferação de células epiteliais e diferenciação e fortificação da barreira intestinal²⁵.

Ainda considerando os probióticos, salienta-se que eles podem manipular as comunidades microbianas intestinais e suprimir o crescimento de patógenos induzindo a produção de β -defensina e IgA pelo hospedeiro. Além disso, essas intervenções podem ser capazes de fortalecer a barreira intestinal, mantendo junções apertadas e induzindo a produção de mucina. A imunomodulação mediada por probióticos pode ocorrer pela mediação da secreção de citocinas por meio de vias de sinalização como NF κ B e MAPKs, que também podem afetar a proliferação e diferenciação de células imunes (como células T) ou células epiteliais²⁶.

Portanto, considerando que crianças com TEA e concomitante sintomas gastrointestinais apresentam altos níveis de inflamação associada à disbiose, a abordagem probiótica, é de grande valia, visto que pode atuar como uma ferramenta para restaurar a microbiota saudável, além de reduzir a permeabilidade intestinal e fazer regulação negativa de citocinas inflamatórias²⁰.

Assim, a partir desta regulação, ocorre o aumento da disponibilidade de triptofano, aumento da síntese de serotonina, e por meio de um mecanismo ainda desconhecido, os probióticos são capazes de atuar no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, por meio da redução dos níveis séricos de ACTH reduzindo os níveis de cortisol, gerando menor irritabilidade e mitigando a hiperatividade²⁷.

Concernente a isso, verifica-se que após a implementação do uso dos probióticos e prebióticos, foram identificadas diversas modificações relevantes no âmbito social dos pacientes, principalmente no que tange mitigações em escores relacionados à irritabilidade, ansiedade, estereotipia e letargia. Entretanto, muitos estudos relataram a eficácia associada com outras formas terapêuticas, a exemplo da terapia comportamental e o uso de medicações^{13,16,19}.

Logo, para que se tenha uma visão holística acerca dessa problemática, os artigos analisados sugerem resoluções baseadas em realização de novos estudos com maior que tamanho amostral, bem como a aplicação do estudo por um período prolongado, a fim de mensurar o real impacto gerado pelos probióticos na qualidade de vida dos pacientes com TEA.

O presente estudo apresentou como limitação a heterogeneidade entre as informações sobre o assunto. Além disso, ainda há lacunas acerca das informações sobre os mecanismos exatos associados ao eixo microbiota-cérebro-intestinal e o TEA. Dessa forma sugere-se a realização de novos estudos a fim de esclarecer essas questões.

CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados, foi possível observar que o uso de probióticos e prebióticos apresentam benefícios clínicos como a redução dos escores de dor abdominal, da constipação e diarreia em pacientes com Transtorno do Espectro Autista. Além disso, há evidência de redução significativa na irritabilidade, estereotipia, hiperatividade apresentadas por estes pacientes.

Os sintomas gastrointestinais e comportamentais comprometem a qualidade de vida de pacientes com TEA. Portanto, faz-se necessária a realização de mais ensaios clínicos de longa duração a fim de avaliar o impacto do uso de probióticos e prebióticos para as sintomatologias geradas pelo TEA, podendo desta forma contribuir para melhora da qualidade de vida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ADDM- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. A Snapshot of Autism Spectrum Disorder among 8-year-old Children in Multiple Communities across the United States in 2014. Community Report on Autism, 2018, 13.
2. Tye C, Runicles AK, Whitehouse AJO, Alvares GA. Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions : An Integrative Review. Front Psychiatry, 2019, 9 (751): 1-21.
3. Kang D, *et al.* Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. Sci Rep, 2019, 9 (5821): 1-9.
4. Li Q, Han Y, Dy AB, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 120.
5. Fowlie G, Cohen N, Ming X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. Int J Mol Sci, 2018, 19: 10-12.
6. Reis AR. Probióticos, potencialidades e desafios. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade Ciências da Saúde/ Universidade Fernando Pessoa- Porto, 2019.
7. Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 649103.
8. Crossetti MGO. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido [editorial]. Rev Gaúcha Enferm, 2012, 33(2): 8-9.
9. Fracarolli IFL, Oliveira SA., Marziale MHP. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. Acta Paulista de Enfermagem, 2017, 30 (6):651–657.

10. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In Melnyk, B.m. and Fineout-Overholt, E., Eds., *evidence-Based Practice in Nursing & Healthcare. A Guide to Best Practice*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. -references -scientific research publishing, 2005.
11. Prosperi M, *et al.* Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut–Brain Link in Autism? A Systematic Review. *Nutrients*, 2022, 14(3): 462.
12. Grimaldi R, *et al.* A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, 2018, 6(1):1–13.
13. Sanctuary MR, *et al.* Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLOS ONE*, 2019, 14(1):e0210064.
14. Mejía JH, *et al.* Functional feeding to alleviate gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorders: A systematic review. *Nutrición Hospitalaria*, 2022, 39(3).
15. Arnold LE, *et al.* Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2019, 29(9): 659–669.
16. Liu J, *et al.* Probiotic Therapy for Treating Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Clinical Trials. *Current Medical Science*, 2019, 39(2): 173–184.
17. Ng QX, *et al.* A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina*, 2019, 55 (5): 129.
18. Yang J, *et al.* Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, 2020, 293:113471.
19. Shaaban SY, *et al.* The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*, 2017, 21(9):676–681.
20. Song W, *et al.* Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Medical Microbiology*, 2022, 71 (4).
21. Kong XJ, *et al.* Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*, 2021, 13 (5): 1552.
22. Alvares MA, *et al.* Use of probiotics in pediatric patients with autism spectrum disorder: a systematic review. *Revista Da Associação Médica Brasileira* (1992), 2021, 67 (10):1503–1507.
23. Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression. *Nutrients*, 2023, 15 (8): 1880.
24. Kristensen NB, *et al.* Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine*, 2016, 8 (1).
25. Mcfarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*, 2014, 4 (8):e005047–e005047.

26. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2013, 6 (1): 39–51.
27. Mohammadi AA, *et al.* The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, 2015, 19 (9):387–395.