

INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NA MICROBIOTA INTESTINAL E AS MUDANÇAS DOS SINTOMAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Recebido em: 25/04/2023

Aceito em: 29/05/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i5.2023-077

Tatiane Gomes Gonçalves¹
Júlia Quintão Guimarães²
Larissa Santos Terra³
Ana Carolina Barbosa Padovan⁴
Edvaldo José Rodrigues Cardoso⁵

RESUMO: Objetivo: Oferecer uma visão geral sobre os efeitos que as intervenções com o uso de probióticos, prebióticos ou Transplante de Microbiota Fecal (TMF) e suas combinações provocam nos sintomas neurocomportamentais e gastrointestinais (GI) em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Metodologia: Foi realizada uma revisão integrativa (RI) da literatura nas plataformas PubMed, SciELO, LILACS e Scopus, a partir dos descritores "autistic disorder", "autism", "prebiotics", "probiotics", "fecal microbiota transplantation" e "fecal transplantation", utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR". Foram selecionados apenas artigos dos anos de 2013 a 2022, publicados em português, inglês ou espanhol e que possuíam relação direta com o tema. Resultados: Foram analisados 24 artigos na íntegra, dos quais 14 obedeciam aos critérios de inclusão e tiveram seus resultados analisados na presente revisão. Desses, dois relataram melhora dos sintomas GI com uso de probiótico, prebiótico e/ou TMF, nove mencionaram melhora tanto dos sintomas GI como dos neurocomportamentais com as terapias utilizadas e os outros três avaliaram a mudança dos sintomas neurocomportamentais. Conclusão: As terapias com probióticos, prebióticos e TMF possuem um efeito promissor na modificação da microbiota e na melhora dos sintomas neurocomportamentais e GI em pessoas com TEA.

PALAVRAS-CHAVE: Autismo; Microbiota; Prebióticos; Probióticos; Transplante de Microbiota Fecal.

THERAPEUTIC INTERVENTIONS IN THE INTESTINAL MICROBIOTA AND CHANGES IN AUTISM SPECTRUM DISORDER SYMPTOMS

ABSTRACT: Objective: To provide an overview of the effects that interventions with the use of probiotics, prebiotics, or fecal microbiota transplantation and their combinations have on neurobehavioral and gastrointestinal (GI) symptoms in individuals

¹ Graduanda em Medicina. Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

E-mail: tatiane.goncalves@sou.unifal-mg.edu.br

² Graduanda em Medicina, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

E-mail: julia.guimaraes@sou.unifal-mg.edu.br

³ Graduanda em Medicina, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

E-mail: larissa.terra@sou.unifal-mg.edu.br

⁴ Doutora em Microbiologia e Imunologia. Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

E-mail: ana.padovan@sou.unifal-mg.edu.br

⁵ Doutor em Cirurgia. Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

E-mail: edvaldo.cardoso@unifal-mg.edu.br

with Autism Spectrum Disorder (ASD). Methodology: An integrative review of the literature was conducted on the PubMed, SciELO, LILACS, and Scopus platforms using the descriptors "autistic disorder", "autism", "prebiotics", "probiotics", "fecal microbiota transplantation", and "fecal transplantation", using the Boolean operators "AND" and "OR". Only articles published between 2013 and 2022 in Portuguese, English, or Spanish and directly related to the topic were selected. Results: Twenty-four articles were fully analyzed, of which fourteen met the inclusion criteria and had their results analyzed in this review. Of these, two reported improvement in GI symptoms with the use of probiotics, prebiotics, and/or fecal microbiota transplantation, nine mentioned improvement in both GI and neurobehavioral symptoms with the therapies used, and the other three evaluated the change in neurobehavioral symptoms. Conclusion: Probiotic, prebiotic, and fecal microbiota transplantation therapies have a promising effect on modifying the microbiota and improving neurobehavioral and GI symptoms in individuals with ASD.

KEYWORDS: Autism; Microbiota; Prebiotics; Probiotics; Fecal Microbiota Transplantation.

INTERVENÇÕES TERAPÉUTICAS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y CAMBIOS EN LOS SÍNTOMAS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

RESUMEN: Objetivo: Proporcionar una visión general de los efectos que las intervenciones con el uso de probióticos, prebióticos o trasplante de microbiota fecal y sus combinaciones tienen sobre los síntomas neuroconductuales y gastrointestinales (GI) en individuos con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Metodología: Se realizó una revisión integradora de la literatura en las plataformas PubMed, SciELO, LILACS y Scopus utilizando los descriptores "autistic disorder", "autism", "prebiotics", "probiotics", "fecal microbiota transplantation" y "fecal transplantation", utilizando los operadores booleanos "AND" y "OR". Solo se seleccionaron artículos publicados entre 2013 y 2022 en portugués, inglés o español y directamente relacionados con el tema. Resultados: Veinticuatro artículos fueron analizados en su totalidad, de los cuales catorce cumplieron los criterios de inclusión y sus resultados fueron analizados en esta revisión. De estos, dos reportaron mejoría en los síntomas GI con el uso de probióticos, prebióticos y/o trasplante de microbiota fecal, nueve mencionaron mejoría tanto en los síntomas GI como neuroconductuales con las terapias utilizadas, y los otros tres evaluaron el cambio en los síntomas neuroconductuales. Conclusiones: Las terapias con probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal tienen un efecto prometedor en la modificación de la microbiota y la mejora de los síntomas neuroconductuales y GI en individuos con TEA. **PALABRAS CLAVE:** Autismo; Microbiota; Prebióticos; Probióticos; Trasplante de Microbiota Fecal.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que se caracteriza por déficits de comunicação e interação social, bem como pela presença de padrões estereotipados e repetitivos de comportamento (ARAÚJO; SCHWARTZMAN, 2019). Essas características são consideradas as principais

manifestações do transtorno, as quais apresentam variações em termos de gravidade e apresentação. Além do quadro clínico citado, um grande número de indivíduos com TEA exibe sintomas gastrointestinais (SGI), como constipação, alergias alimentares, má absorção ou má digestão, com maior frequência que indivíduos normais (LEFTER *et al.*, 2019).

O TEA está relacionado a alterações na morfologia, fisiologia e conectividade cerebral (Ecker, 2017 *apud* CADORE *et al.*, 2022). Engloba um conjunto de condições relacionadas ao desenvolvimento neurológico, tais como o autismo, o Transtorno de Asperger, o transtorno desintegrativo da infância, o Transtorno de Rett e o transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação. Essas condições antes eram tratadas como entidades independentes, mas agora são compreendidas como parte de um amplo espectro de transtornos autistas que podem se manifestar de diferentes formas (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014).

Não existe uma única causa para todos os comportamentos relacionados ao TEA, mas etiologias multifatoriais estão associadas, incluindo fatores de risco genéticos, mutações, alterações epigenéticas e fatores ambientais (HO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2019). Além disso, mudanças na microbiota também podem levar a mudanças no comportamento, como menor sociabilidade, menor propensão de interação com desconhecidos e anormalidades na expressão de genes cerebrais (FATTORUSSO *et al.*, 2019; HO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2019).

Diferentes estudos têm destacado a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro - o denominado “eixo intestino-cérebro”, e, com isso, houve um crescente interesse no possível papel da microbiota intestinal como um cofator no desenvolvimento do TEA. Evidências indicam uma ligação entre as alterações na composição desse microbioma e os sintomas neurocomportamentais e gastrointestinais (GI) em crianças autistas (FATTORUSSO *et al.*, 2019).

As alterações no microbioma intestinal normal resultam em desregulação da homeostase microbiana do hospedeiro, devido ao aumento de microrganismos patogênicos. Esse desequilíbrio microbiano é conhecido como disbiose e tem sido apontado como um dos principais fatores que contribuem para a desregulação de múltiplos sistemas, observada na patogênese de condições neurocomportamentais (FATTORUSSO *et al.*, 2019).

Entre as comorbidades no TEA, os SGI são bastante comuns, como diarreia e constipação, distensão abdominal, dor abdominal, refluxo, vômitos, gases, alergias alimentares, e estão relacionados com a gravidade do distúrbio neurocomportamental (FOWLIE; COHEN; MING, 2018; LIU *et al.*, 2019; SRIKANTHA *et al.*, 2019). Já foi relatada a conexão entre a constipação, que é o problema relacionado ao quadro intestinal mais prevalente, e o comportamento rígido-compulsivo em crianças autistas (SRIKANTHA *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal é composta, normalmente, por microrganismos que coexistem no sistema digestório em equilíbrio, estabelecendo relações de simbiose, comensalismo, antagonismo microbiano e parasitismo e é de suma importância na composição do trato gastrointestinal (TGI). Essa microbiota pode ser permanente ou transitória e, em condições de equilíbrio, não leva à manifestação de doenças, além de servir, muitas vezes, como proteção contra microrganismos patogênicos. A microbiota normal do TGI pode variar entre os indivíduos de acordo com alguns fatores como o pH, presença de nutrientes, defesas do hospedeiro, idade, gênero, etnia, genótipo, dieta, doenças associadas e uso de antibióticos. Esses organismos são anaeróbios ou anaeróbios facultativos e participam da degradação enzimática dos alimentos, podendo também sintetizar vitaminas K e B12. Sendo assim, a microbiota desempenha papéis importantes na digestão, assimilação de nutrientes, produção de vitaminas e metabolismo (TORTORA; FUNKE; CASE, 2016).

O equilíbrio dos microrganismos no TGI de indivíduos com TEA difere de indivíduos neurotípicos (FOWLIE; COHEN; MING, 2018). Marcelino (2010, p.54) apresenta ainda alguns processos bioquímicos que podem estar relacionados às alterações no padrão microbiano intestinal. Dentre eles está o processo de metilação, caracterizado pela ativação e silenciamento de genes durante o desenvolvimento intrauterino e após o nascimento. Normalmente, a metilação silencia genes que não são necessários para determinada célula e é demonstrado que esse processo é influenciado pelos padrões alimentares e pelo estilo de vida, os quais são alterados no TEA. Existe também o processo de sulfatação, utilizado pelo organismo para se livrar das toxinas ambientais que são absorvidas. A maioria das pessoas com autismo tem deficiência na sulfatação, provocada por um problema na enzima fenol sulfotransferase, o que leva a uma inadequação na disponibilização de sulfatos e falha no processamento bioquímico. Os processos de sulfatação e metilação estão interligados. Além de serem processos que

apresentam um elo estreito com tudo o que ingerimos e absorvemos, alterações nos ciclos de metilação e sulfatação levam a muitos dos problemas vistos no autismo em relação à desintoxicação, eliminação de metais pesados, digestão, função imunológica, função celular e metabólica, integridade da mucosa intestinal e equilíbrio microbial.

A disbiose também é um fator importante para o desenvolvimento de doenças, já que a microbiota intestinal oferece uma barreira contra a proliferação de organismos patogênicos e participa, de forma sinérgica, do metabolismo de toxinas, drogas e compostos dietéticos, além de fornecer nutrientes essenciais (FATTORUSSO *et al.*, 2019).

Segundo Srikantha *et al.* (2019), a disbiose é frequentemente observada em condições relacionadas ao intestino, dentre as quais se inclui o TEA. Além da disbiose, os SGI são quatro vezes mais prevalentes em crianças com TEA em comparação com a população normal. Dentre as consequências dessas manifestações, são observados mais problemas de ansiedade e outras queixas sintomáticas, além de menor interação social em comparação com pacientes com TEA sem problemas GI. Ainda, segundo os mesmos autores, os problemas GI em crianças autistas levam a mais acessos de raiva, comportamento agressivo e distúrbios do sono, piorando ainda mais o comportamento em comparação com indivíduos autistas sem SGI.

Conforme Lefter *et al.* (2019), a análise da microbiota intestinal de pacientes com TEA com distúrbios gastrointestinais (DGI), a partir de amostras de fezes ou amostras de biópsia intestinal, apresenta números significativamente maiores de patógenos potenciais, como *Clostridium bolteae*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium perfringens* ou *Sutterella sp.* Além disso, segundo os mesmos autores, é observada uma correlação negativa entre a presença de sintomas do TEA e a riqueza bacteriana. Por exemplo, abundâncias significativamente menores dos gêneros *Prevotella*, *Coprococcus* e *Veillonellaceae* - bactérias fermentadoras de carboidratos - foram observadas em amostras de fezes de crianças autistas. Segundo Tomova *et al.* (2015), dentre os perfis de bactérias intestinais alterados em crianças com TEA em comparação com crianças neurotípicas, também estava a associação muito forte do aumento da quantidade de *Desulfovibrio spp.* com a gravidade do comportamento autístico restrito/repetitivo.

As proteínas que causam mais problemas em autistas são as do leite, glúten e soja, pois essas são mais longas e complexas e precisam de uma condição adequada das enzimas digestivas para a quebra. Se a parede intestinal estiver danificada, o corpo pode

considerar os peptídeos que entram na corrente sanguínea como estrangeiros, causando uma reação alérgica, comum em pacientes com TEA. Se os peptídeos tiverem receptores no cérebro, podem atravessar a barreira cerebral e enviar sinais anormais, que por sua vez, podem causar alterações no funcionamento do cérebro. Isso pode contribuir com muitos sintomas observados em crianças com TEA, relacionadas ao aumento da permeabilidade intestinal (MARCELINO, 2010, p. 43).

Além das funções do microbioma na regulação da digestão, fisiologia GI e imunidade, a microbiota intestinal também tem a capacidade de sinalizar através do eixo microbiota-intestino-cérebro (VUONG; HSIAO, 2017). Animais criados na ausência de colonização microbiana apresentam anormalidades em uma variedade de comportamentos complexos, apontando para a possibilidade de que a microbiota module resultados comportamentais de distúrbios neurológicos e de neurodesenvolvimento; micróbios intestinais e seus metabólitos podem influenciar o comportamento através do eixo intestino-cérebro e a gravidade de SGI é correlacionada com a gravidade do TEA (FOWLIE; COHEN; MING, 2018). Alterações na composição do microbioma podem alterar a integridade das barreiras intestinal e hematoencefálica, e a função de barreira interrompida pode facilitar a translocação de metabólitos bacterianos e mediadores imunológicos do intestino para a circulação (HUGHES; ROSE; ASHWOOD, 2018). Os metabólitos alterados podem entrar na circulação sistêmica e afetar diretamente o neurodesenvolvimento através do “intestino permeável” e da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro pelo eixo intestino-cérebro (FOWLIE; COHEN; MING, 2018). Talvez, o fator mais importante de todos para a contribuição do intestino permeável em autistas seja a deficiência na sulfatação, processo pelo qual ocorre a regulação do funcionamento dos glicosaminoglicanos, polissacarídeos com carga negativa que atraem os íons positivos e água, mantendo a integridade do tecido celular. Como entre o tecido celular está incluída a mucosa da parede intestinal e a barreira hemato-encefálica o aumento do espaço entre as células também enfraqueceria a barreira cerebral, permitindo a chegada ao cérebro de substâncias prejudiciais que adentrem a corrente sanguínea (MARCELINO, 2010, p. 53).

Considerando a ligação entre o intestino e o cérebro, a modulação do microbioma intestinal, seja por antibióticos, probióticos, prebióticos e/ou Transplante de Microbiota Fecal (TMF), pode ser uma opção terapêutica viável para pessoas com TEA (KANG *et al.*, 2019).

Os probióticos e os prebióticos têm o potencial de restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal para níveis saudáveis. Além disso, eles atuam por meio do eixo intestino-cérebro, exercendo efeitos sobre a neurotransmissão e as condições psicológicas (NG *et al.*, 2019). De acordo com a definição fornecida pela *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades suficientes, promovem benefícios para a saúde do hospedeiro, enquanto os prebióticos são substratos que são seletivamente utilizados por esses microrganismos e que também promovem vantagens (GIBSON *et al.*, 2017).

Probióticos podem normalizar a proporção de bactérias intestinais alteradas no TEA, demonstrando uma melhora nos sintomas básicos após o uso a longo prazo. A manipulação do microbioma por tratamento probiótico pode modular o comportamento comunicativo e repetitivo em camundongos (FOWLIE; COHEN; MING, 2018; VUONG; HSIAO, 2017). A administração de formulações probióticas, contendo cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, não só reduziu significativamente os sintomas digestivos (flatulência, distensão abdominal) como também aliviou a ansiedade e a depressão em humanos e em ratos (LEFTER *et al.*, 2019).

O TMF demonstrou uma melhora de 80% dos SGI e o efeito durou após a interrupção de um estudo de 8 semanas (FOWLIE; COHEN; MING, 2018). Alteração da microbiota intestinal pós-natal por tratamento precoce com a bactéria intestinal humana *Bacteroides fragilis* atenuou os déficits na frequência e qualidade das vocalizações ultrassônicas adultas e reduziu o comportamento estereotipado semelhante ao TEA exibido em camundongos (VUONG; HSIAO, 2017).

O TEA apresenta causas multifatoriais, podendo levar a alterações quantitativas e qualitativas na microbiota normal do TGI. A escolha do tema desta pesquisa integrativa atualizada se justifica a partir da busca dos efeitos das principais terapias direcionadas a pessoas autistas, permitindo descobertas úteis para a prática clínica.

O presente trabalho tem como objetivo oferecer uma visão geral sobre os possíveis resultados gerados pelas intervenções com o uso de probióticos, prebióticos ou TMF e suas combinações em relação aos sintomas neurocomportamentais e GI em indivíduos com TEA.

2. MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) da literatura. A realização do estudo foi feita em seis etapas listadas a seguir:

2.1 Identificação do Tema ou Questionamento da RI

Nesta etapa, foi elaborada a questão de pesquisa relacionada ao tema, sendo definida a pergunta norteadora de pesquisa, utilizando a estratégia PICO, a qual ampara a formulação de uma pergunta norteadora específica, partindo do acrônimo P = população em questão, I= intervenção proposta pelo estudo, C = comparação e O = resultados encontrados (SACKETT *et al.*, 2000).

Quadro 1- Estratégia PICO

P (população)	Pessoas diagnosticadas com TEA.
I (intervenção)	Prebióticos, probióticos, TMF e suas combinações.
C (comparação)	Não se aplica.
O (desfecho)	Modificações dos sintomas neurocomportamentais e GI.

Fonte: Dos autores, 2023.

Legenda: GI = gastrointestinais/ TEA = transtorno do espectro autista/ TMF = transplante de microbiota fecal

Sendo assim, a pergunta elaborada para a realização desta revisão foi: as intervenções terapêuticas na microbiota com prebióticos, probióticos, TMF e suas combinações modificam os sintomas neurocomportamentais e GI em pessoas com TEA?

2.2 Amostragem ou Busca na Literatura

Após o estabelecimento das questões de pesquisa, foi iniciada a busca dos estudos primários nas bases de dados PubMed, LILACS, Scopus e SciELO no dia seis de fevereiro de 2023, de forma eletrônica e sistematizada, a partir da definição dos descritores: (“*Autistic Disorder*”, “*Autism*”, “*Prebiotics*”, “*Probiotics*”, “*Fecal Microbiota Transplantation*”, “*Fecal Transplantation*”), em inglês, que correspondem aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Os descritores foram combinados a partir do uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. As estratégias de busca utilizadas para o rastreamento das publicações estão sistematizadas no quadro 2.

Quadro 2 – Bases de dados e estratégias de busca.

PubMed (MeSH)	((("autistic disorder") OR (autism)) AND (((prebiotics) OR (probiotics)) OR ("fecal microbiota transplantation")) OR ("fecal transplantation"))
LILACS (DeCS)	((("autistic disorder") OR (autism)) AND ((prebiotics) OR (probiotics) OR ("fecal microbiota transplantation")) OR ("fecal transplantation"))
Scopus (palavras-chave)	((("autistic disorder") OR (autism)) AND ((prebiotics) OR (probiotics) OR ("fecal microbiota transplantation")) OR ("fecal transplantation"))
SciELO (DecS)	((("autistic disorder") OR (autism)) AND ((prebiotics) OR (probiotics) OR ("fecal microbiota transplantation")) OR ("fecal transplantation"))

Fonte: Dos autores, 2023.

Não foram adicionados filtros de seleção nas bases de dados e a amostra total foi salva para posterior categorização.

2.3 Categorização e Extração de Dados dos Estudos Incluídos

A amostra total foi exportada para os *softwares*, de versão gratuita e online, *EndNote®* e *Rayyan®*, dos fabricantes *Clarivate Analytics* e *Qatar Foundation*, respectivamente, instrumentos que auxiliaram no processo de categorização dos artigos obtidos na busca, tendo sido realizada a exclusão de artigos duplicados e artigos que não atendiam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos para a pesquisa.

Os artigos foram exportados para o *EndNote®*, onde se iniciou a exclusão de artigos duplicados. A partir disso, os artigos restantes foram transferidos para o *Rayyan®*, onde foi realizada a seleção final dos artigos, a partir da categorização dos critérios de inclusão e exclusão adicionados no próprio *software* e também pela leitura minuciosa do título e resumo dos artigos. Para ser incluído nesta revisão integrativa, nove critérios tiveram que ser atendidos: (1) estudos em humanos; (2) pacientes com diagnóstico clínico de TEA no recrutamento; (3) intervenção com probióticos, prebióticos, TMF e suas combinações; (4) houve comparação com o grupo controle, tendo recebido placebo, outras intervenções ou nenhuma intervenção; (5) avaliações dos sintomas GI/neurocomportamentais foram realizadas antes e após as intervenções por meio de medidas validadas; (6) apenas artigos de pesquisa (revisões, meta-análises, protocolos de estudo, relatos de casos, resumos de conferências, cartas ao editor, comentários, estudos

preliminares foram excluídos); (7) somente em inglês, espanhol ou português; (8) ano de publicação de 2013 a 2022; (9) disponibilidade do texto completo de estudos primários.

Todos os artigos foram importados para o *EndNote*®, onde foram detectados 209 artigos duplicados, os quais foram excluídos de forma automática. Os 830 artigos restantes foram transferidos para o *Rayyan*®, onde se implementou mais uma busca de duplicados, que resultou na exclusão de outros 102 artigos (a exclusão desses foi feita manualmente a partir da análise individual de cada um, comparando título, resumo, ano de publicação e autores).

Os 728 artigos restantes foram selecionados para a próxima etapa de análise, a qual consistiu na leitura de título e resumo e na exclusão dos artigos que não se enquadraram aos critérios com o auxílio das ferramentas de seleção do *Rayyan*®, das quais foram utilizadas: idioma português, inglês ou espanhol e ano de publicação (2013 a 2022), além de serem identificados artigos que não atendiam aos critérios preestabelecidos a partir da leitura. Esse processo foi realizado por três avaliadores, sendo que dois fizeram a inclusão ou exclusão dos artigos às cegas e um terceiro pesquisador ficou responsável pela resolução dos artigos que ficaram conflitantes na decisão dos dois pesquisadores. A escolha das funções que cada avaliador desempenhou foi realizada aleatoriamente, já que todos os três revisores, nesta fase, tinham o mesmo nível de conhecimento técnico.

Posteriormente, os artigos restantes foram lidos na íntegra pelos três revisores para categorização dos dados encontrados. As principais informações foram organizadas de acordo com um roteiro elaborado, o qual inclui informações de título, autor, ano de publicação, tipo e delineamento do estudo, objetivo, resultados, principais conclusões e níveis de evidência de cada estudo selecionado, a fim de propiciar o acesso e recuperação dos dados de forma mais facilitada (QUADRO 3).

2.4 Avaliação dos Estudos Incluídos na RI

Nesta fase, foi efetuada uma leitura na íntegra de cada artigo incluído na RI. A partir da leitura, também foram excluídos sete artigos que não atendiam às necessidades propostas por esta revisão. Assim como na etapa anterior, esta também foi feita por três avaliadores, de forma totalmente imparcial.

Foram avaliados ainda os níveis de evidência dos estudos selecionados (QUADRO 3), seguindo os critérios do método baseado em evidência propostos por

Melnyk e Fineout-Overholt (2005) que classifica a qualidade dos estudos em sete níveis, em relação a questões para tratamento/intervenção e prognóstico, sendo eles: evidências de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados relevantes (nível I), evidências de ensaio clínico randomizado bem delineado (nível II), evidências de ensaios clínicos bem delineados não randomizados (nível III), evidências de estudo de coorte e de caso-controle bem delineados (nível IV), evidências de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos (nível V), evidências de estudos descritivos ou qualitativos únicos (nível VI), evidência de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas (nível VII).

2.5 Interpretação dos Resultados

Nesta etapa, foi efetuada a discussão dos principais resultados obtidos, por meio de uma avaliação crítica dos estudos incluídos na RI. Os revisores executaram a comparação de dados elucidados nos artigos com o conhecimento teórico, visando o entendimento e confirmação ou não dos pressupostos. Foram identificadas conclusões que permitiriam responder a pergunta norteadora desta RI, ou seja, se há relação entre as intervenções na microbiota intestinal de pessoas com TEA e mudanças dos sintomas GI e neurocomportamentais.

2.6 Síntese do Conhecimento Evidenciado nos Artigos Analisados ou Apresentação da RI

Nesta fase, buscou-se agrupar e sintetizar as evidências encontradas na literatura. Os revisores implementaram o registro das etapas utilizadas para o desenvolvimento da RI e os principais resultados encontrados a partir da análise dos artigos incluídos. Todas as decisões tomadas pelos revisores foram registradas pois estas são fundamentais no resultado final da RI (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

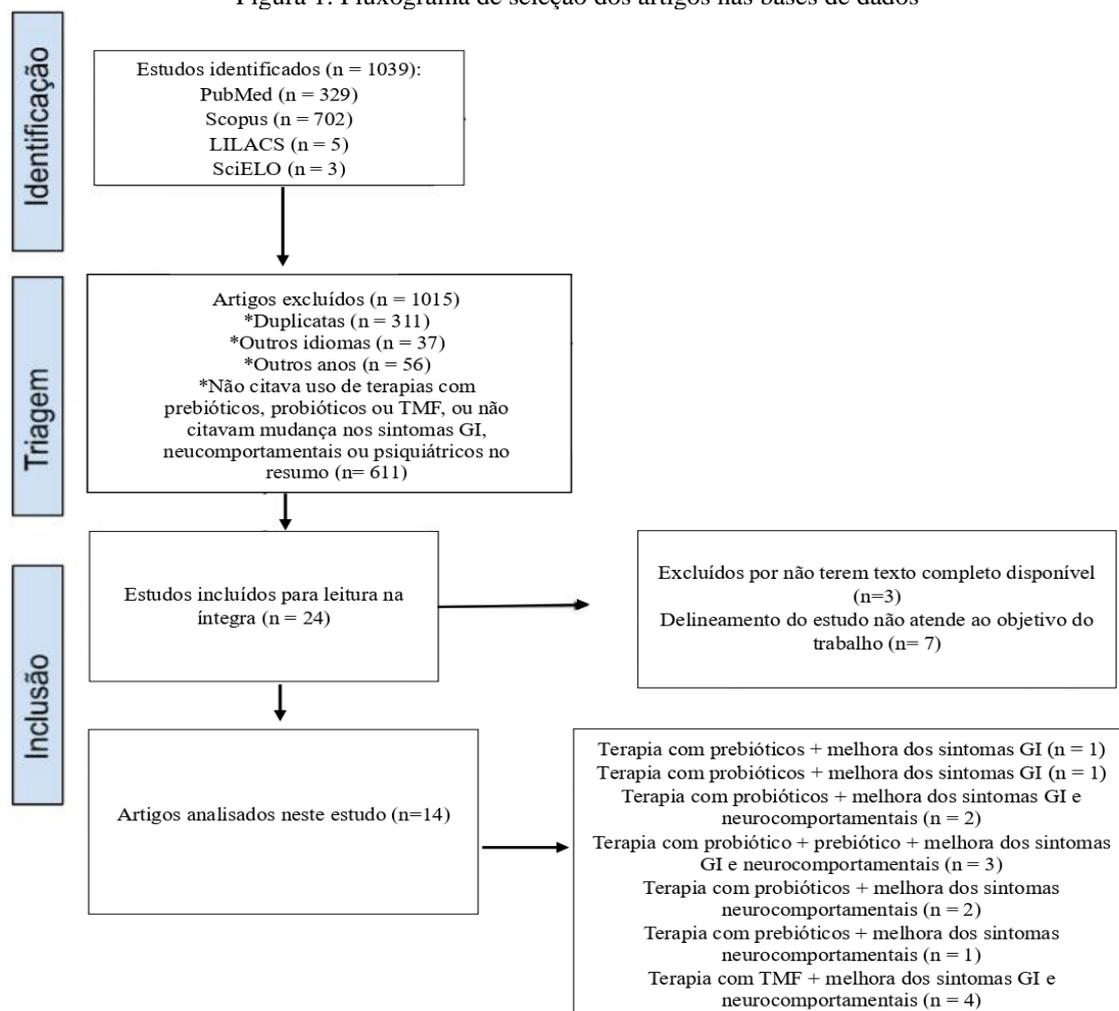
3. RESULTADOS

No total, foram selecionados 1039 artigos nas bases de dados PubMed, Scopus, LILACS e SciELO até fevereiro de 2023. Dessa amostra, 1014 artigos foram excluídos, sendo 311 duplicatas e 703 que não se enquadraram nos critérios de inclusão da pesquisa: 37 publicados em outros idiomas, 56 em anos anteriores ou posteriores ao período determinado pelo estudo e 611 artigos não abordaram os efeitos nos SGI ou

neurocomportamentais por alguma terapia, seja TMF, suplementação prebiótica ou probiótica ou suas combinações; não eram estudos primários; ou ainda, não tinham disponibilidade de resumo completo para a leitura.

Dessa forma, restaram 24 artigos que foram lidos na íntegra, dos quais, 10 foram eliminados por: três não possuem texto completo disponível e sete não apresentarem objetivo congruente ao proposto neste trabalho.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados



Fonte: Dos autores, 2023.

Legenda: GI = gastrointestinais/ TMF = transplante de microbiota fecal

Posto isso, 14 estudos foram utilizados nesta revisão, sendo seus pontos principais expostos no quadro 3, a seguir:

Quadro 3 - Síntese dos estudos incluídos na pesquisa, conforme título, autor, ano de publicação, objetivo, resultados, conclusões e níveis de evidência.

Título	Autor/ Ano de Publicação	Tipo de estudo/ Delineamento/	Objetivo	Resultados/Conclusões	Nível de evidência
Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial	Santocchi <i>et al.</i> , 2020	Estudo randomizado paralelo, duplo-cego, fatorial, com eficácia controlada de seis meses com uma formulação probiótica, em 63 pré-escolares com TEA, na faixa etária de 18 a 72 meses. Os participantes foram divididos em grupos com ou sem SGI e, randomizados para suplementação com probiótico ou placebo por 6 meses.	Avaliar, em pré-escolares com TEA com e sem SGI, os efeitos da suplementação com formulação probiótica nos sintomas centrais e GI do TEA, além de biomarcadores inflamatórios plasmáticos e fecais.	A suplementação probiótica por seis meses não resultou em mudanças estatisticamente significativas nos sintomas autismo em toda a amostra de pré-escolares com TEA, em comparação com o placebo. Porém, houve modificação significativa dos principais sintomas do TEA em crianças sem SGI e melhora dos SGI, multissensorial e funcionamento adaptativo em crianças com SGI.	II
Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study	Li <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico aberto com duração de 12 semanas, em 40 crianças com TEA e 16 com desenvolvimento típico, todas com idades de 3 a 17 anos. Foi feita intervenção com TMF por 4 semanas e acompanhamento por 8 semanas.	Investigar a segurança e a eficácia do TMF para SGI e comportamentais em crianças com TEA e explorar o mecanismo subjacente da melhora do TEA induzido pelo TMF por meio do eixo microbioma-intestino-cérebro.	A terapia com TMF foi bem tolerada e eficaz na melhora dos SGI e comportamentais em crianças com TEA.	III
<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 and Other Probiotics in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Real-World Experience	Mensi <i>et al.</i> , 2021	Estudo não randomizado e não controlado de um grupo de 131 crianças e adolescentes com TEA, na faixa etária de 3 a 7 anos, dos quais 105 fizeram uso de <i>Lactobacillus plantarum</i> e 26 tomaram outros probióticos. Todos	Avaliar alterações nos sintomas do autismo por meio da impressão clínica global (CGI) e a presença ou não de efeitos colaterais em crianças e adolescentes com TEA, após uso de probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> PS 128.	Confirma a viabilidade e efeito benéfico da ingestão de probióticos em crianças e adolescentes com TEA, especificamente do <i>Lactobacillus plantarum</i> PS 128, havendo melhorias em termos de funcionamento global do paciente, aumento da atenção,	III

		foram avaliados após 6 semanas.		habilidades de comunicação e das autonomias pessoais, além de apresentar baixo índice de efeitos colaterais, sendo eles facilmente controláveis.	
Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota	Kang <i>et al.</i> , 2019	Estudo de acompanhamento aberto, para 18 crianças com TEA, com idades de 7 a 17 anos, que participaram do estudo original da Terapia de Transferência Microbiana (MTT).	Realizar um acompanhamento de 2 anos em crianças com TEA que participaram do estudo original e determinar a segurança e eficácia a longo prazo da MTT.	As melhorias nos SGI e do TEA, permaneceram dois anos após a interrupção do MTT.	III
Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study	Kang <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico aberto não cego, com duração de 18 semanas envolvendo 18 crianças com TEA na faixa etária de 7 a 16 anos, que apresentavam problemas GI moderados a graves, sendo o tratamento com MTT de 10 semanas e 8 semanas de observação.	Acompanhar a microbiota intestinal em crianças saudáveis com TEA longitudinalmente, bem como um novo tratamento em investigação, MTT, por sua eficácia em crianças com TEA no tratamento de SGI e relacionados ao TEA, determinando o efeito do MTT na composição da microbiota intestinal.	Mostrou que o MTT parece ser uma abordagem promissora para modificar a composição microbiana intestinal e promover melhora dos SGI e comportamentais em crianças com TEA, sugerindo impacto a longo prazo, já que persistiram após oito semanas do término do tratamento.	III
Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder	Inoue <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico	Avaliar o efeito da suplementação prebiótica de goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG) sem intervenção alimentar nos sintomas de constipação e disbiose intestinal e irritabilidade comportamental em crianças com TEA.	A suplementação de PHGG em dietas de crianças com TEA constipado ajudou a melhorar a disbiose intestinal e os sintomas de constipação, o que por sua vez ajudou a atenuar o nível de citocinas inflamatórias sérica irritabilidade comportamental. Sendo assim, a suplementação de	III

2019				PHGG em dietas pode ser uma boa abordagem terapêutica para o tratamento de sintomas de TEA.	
Characterization of Intestinal Microbiota and Probiotics Treatment in Children With Autism Spectrum Disorders in China	Niu, <i>et al.</i> , 2019	Estudo clínico multicêntrico	O objetivo é estudar a microbiota intestinal de crianças com TEA na China, incluindo crianças com TEA e sem GI. Crianças com TEA são tratadas com probióticos e os resultados clínicos são investigados.	A microbiota intestinal é diferente entre as crianças normais e as crianças com TEA com ou sem GI. O tratamento com probióticos pode reduzir a magnitude dos SGI e relacionados ao TEA.	III
Beneficial Effects of Repeated Washed Microbiota Transplantation in Children With Autism	Pan <i>et al.</i> , 2022	Estudo retrospectivo	O objetivo é avaliar a eficácia do transplante repetido de microbiota lavada (WMT) em crianças com TEA. Ou seja, avaliar sintomas relacionados ao TEA, distúrbios do sono e SGI após o WMT.	O WMT pode melhorar significativamente os sintomas de TEA e GI, reduzir os distúrbios do sono em crianças com TEA e diminuir a inflamação sistêmica.	IV
A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs)	Grimaldi <i>et al.</i> , 2018	Estudo Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	O objetivo deste estudo foi entender o impacto da dieta na composição e metabolismo da microbiota intestinal humana em crianças com TEA e investigar o potencial modulador da intervenção com prebiótico nesses parâmetros.	Uma abordagem dietética combinada de uma dieta prebiótica e de exclusão resultou em uma melhora significativa no comportamento antissocial, sugerindo que tais abordagens podem ser mais relevantes para a melhoria desses aspectos, bem como dos traços psicológicos.	II
Effects of lactobacillus plantarum PS128 on	Liu <i>et al.</i> , 2019	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por	Objetiva estudar os efeitos do psicobiótico <i>Lactobacillus</i>	O <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128, um psicobiótico relatado, pode melhorar alguns	II

children with autism spectrum disorder in Taiwan: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial		placebo	<i>plantarum</i> PS128, uma cepa probiótica específica, no comportamento de meninos com TEA, de 7 a 15 anos.	sintomas do autismo, principalmente aqueles associados a comportamentos disruptivos e de quebra de regras e hiperatividade/impulsividade com melhores efeitos observados em crianças mais novas do que em crianças mais velhas, ressaltando a importância de intervenções precoces.	
Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms	Sanctuary <i>et al.</i> , 2019	Estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado de tratamento com probiótico (<i>Bifidobacterium infantis</i>) + produto de colostro bovino (BCP) versus BCP sozinho em um estudo cruzado em crianças de 2 a 11 anos com TEA e comorbidades GI (n = 8). A duração do estudo foi de 12 semanas.	Avaliar a tolerabilidade de um probiótico (<i>Bifidobacterium infantis</i>) em combinação com um BCP como fonte de oligossacarídeos prebióticos e avaliar GI, microbioma e fatores imunológicos em crianças com TEA e comorbidades GI.	O tratamento combinado é bem tolerado. Alguns participantes em ambos os tratamentos observaram uma redução na frequência de certos SGI, bem como uma redução na ocorrência de comportamentos aberrantes específicos.	II
Molecular Characterization of Probiotics and Their Influence on Children with Autism Spectrum Disorder	Meguid <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico realizado em 40 crianças com TEA, todas com idades de 2 a 5 anos. Foi feita a intervenção com suplementos dietéticos contendo cepas probióticas estudadas (<i>Bifidobacterium spp.</i> e <i>Lactobacillus spp.</i>) durante 3 meses.	Investigar os potenciais efeitos dos probióticos como terapia adjuvante para modular o quadro clínico de crianças com TEA.	A modulação da microbiota intestinal pode melhorar os sintomas de TEA e há efeito positivo da suplementação de probióticos em problemas GI, com a correção da disbiose.	III
Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention	Wang <i>et al.</i> , 2020	Estudo dividido em duas fases. Na primeira, os perfis da microbiota	Investigar se a intervenção probiótica + FOS pode ser eficaz na	A intervenção de probióticos + FOS pode modular a microbiota intestinal,	II

<p>modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder</p>		<p>intestinal, ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e neurotransmissores foram comparados entre 26 crianças com TEA e 24 no grupo controle exibindo desenvolvimento normal, todas com idades de 3 a 9 anos. Na segunda etapa, as 26 crianças com TEA foram divididas em dois grupos e foi realizado um estudo duplo-cego entre o grupo probiótico + fruto-oligossacarídeo (FOS) (n = 16) e o grupo placebo (n = 10) por 30 a 108 dias.</p>	<p>modulação do comportamento relacionado ao TEA, microbiota intestinal, SCFAs e neurotransmissores.</p>	<p>SCFAs e serotonina em associação com SGI e de TEA melhorados, incluindo um estado hiperserotonérgico e distúrbio do metabolismo da dopamina.</p>	
<p>Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial</p>	<p>Arnold <i>et al.</i>, 2019</p>	<p>Estudo piloto randomizado com duração de 19 semanas, em 13 crianças com TEA, ansiedade e SGI, todas com idades de 3 a 12 anos. Foi feita a intervenção cruzada de probióticos de 8 semanas cada com coquetel de probióticos e placebo, separados por uma lavagem de 3 semanas.</p>	<p>Um estudo de SGI visando probióticos para qualidade de vida no TEA.</p>	<p>A formulação probiótica contendo diferentes bactérias se mostrou um tratamento seguro em crianças com TEA e SGI, mas a eficácia na qualidade de vida não foi comprovada. Um sintoma-alvo selecionado pelos pais mostrou melhora significativa nas queixas GI. Embora a formulação probiótica tenha mostrado mais melhora do que o placebo, o Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL) e a Escala de Ansiedade Classificada pelos Pais para ASD (PRAS-ASD) não foram estatisticamente significativos, como esperado neste tamanho de amostra.</p>	<p>II</p>

Fonte: Os autores, 2023.

Legenda: BCP = *bovine colostrum product* (produto de colostro bovino); CGI = impressão clínica global; FOS = fruto-oligossacarídeo; GI = gastrointestinais; MTT: terapia de transferência de microbiota; PedsQL = *Pediatric Quality of Life Inventory* (Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida); PHGG = goma guar parcialmente hidrolisada; PRAS-ASD = *Parent-Rated Anxiety Scale for ASD* (Escala de Ansiedade Classificada pelos Pais para DEA); SCFAs = *short-chain fatty acids* (ácidos graxos de cadeia curta); SGI = sintomas gastrointestinais; TEA = Transtorno do Espectro Autista; TMF = transplante de microbiota fecal; WMT: transplante repetido de microbiota lavada;

Quadro 4 - Análise dos artigos de acordo com as terapias utilizadas e resultados encontrados.
 Fonte: Dos autores, 2023.

ARTIGO	TERAPIA UTILIZADA E RESULTOS
Arnold <i>et al.</i> , 2019	Terapia com probióticos + melhora dos sintomas GI e NC
Santocchi <i>et al.</i> , 2020	
Li <i>et al.</i> , 2021	
Kang <i>et al.</i> , 2019	Terapia com TMF + melhora dos sintomas GI e NC
Kang <i>et al.</i> , 2017	
Pan <i>et al.</i> , 2022	
Liu <i>et al.</i> , 2019	
Mensi <i>et al.</i> , 2021	Terapia com probióticos + melhora dos sintomas NC
Meguid <i>et al.</i> , 2022	Terapia com probiótico + prebiótico + melhora do sintoma GI e NC
Wang <i>et al.</i> , 2020	
Sanctuary <i>et al.</i> , 2019	
Niu <i>et al.</i> , 2019	Terapia com probióticos + melhora dos sintomas GI
Grimaldi <i>et al.</i> , 2018	Terapia com prebióticos + melhora dos sintomas NC
Inoue <i>et al.</i> , 2019	Terapia com probióticos + melhora dos sintomas GI e NC

Legenda: GI = gastrointestinais; NC = neurocomportamentais; TMF = transplante de microbiota fecal

4. DISCUSSÃO

O número de casos de indivíduos com TEA relatado em todo o mundo tem aumentado (INOUE *et al.*, 2019). No entanto, ainda não existe nenhum protocolo médico aprovado para tratar os principais sintomas desse transtorno (KANG *et al.*, 2019). Sendo

assim, neste estudo, foi pesquisado o efeito de terapias adjuvantes que contribuam para a melhora dos sintomas neurocomportamentais e GI em pacientes com TEA.

Pesquisas sugerem que intervenções realizadas com probióticos, prebióticos e TMF em pacientes com TEA têm contribuído para a melhora clínica desses pacientes, o que poderá ser uma alternativa de tratamento para tal transtorno (LI *et al.*, 2021; MEGUID *et al.*, 2022). Neste trabalho, foram analisados 14 artigos, e todos destacaram melhora relativa dos sintomas do TEA, por meio de terapias combinadas com probióticos, prebióticos ou TMF isoladamente.

Kang e outros pesquisadores (2017), analisaram a melhora desses sintomas associada ao TMF, por meio de um ensaio clínico aberto de 18 semanas que envolveu pacientes com TEA com idades de 7 a 16 anos. No estudo, foram observadas melhoras significativas nos pacientes em relação às manifestações GI e neurocomportamentais. Posteriormente, em 2019, os mesmos autores analisaram os efeitos a longo prazo dessa terapêutica, evidenciando permanência na melhora das manifestações GI e do TEA, mesmo após a interrupção da terapia, fomentando a hipótese de que modificações na composição da microbiota intestinal de crianças com TEA, regulando a disbiose encontrada nesse grupo, podem trazer benefícios tanto aos distúrbios intestinais quanto às características estereotipadas relacionadas ao transtorno. Além disso, os estudos de Li *et al.* (2021) e Pan *et al.* (2022) também demonstraram efeitos benéficos da mudança da microbiota, por meio da TMF e do Transplante de Microbiota Lavada (WMT), tendo o último estudo relatado o efeito de WMT na diminuição da inflamação sistêmica, o que corroborou para a redução do distúrbio do sono nessas crianças.

Dentre os probióticos mencionados nos artigos analisados, o *Lactobacillus plantarum PS 128* propiciou melhora em alguns sintomas do autismo, principalmente aqueles associados a comportamentos disruptivos e de quebra de regras e hiperatividade/impulsividade, além de efeitos de aumento da atenção, habilidades de comunicação e autonomias pessoais. A melhoria com este probiótico em termos de funcionamento global do paciente, além da apresentação do baixo índice de efeitos colaterais, demonstrou a importância de intervenções precoces, uma vez que existem evidências de melhores efeitos em crianças mais novas (LIU *et al.*, 2019 e MENSI *et al.*, 2021).

Na tentativa de regular a microbiota intestinal através do uso de prebióticos e probióticos, alterações no ritmo circadiano do hospedeiro, causadas pelo estresse

fisiológico da disbiose, também podem sofrer influência benéfica. Com isso, o ensaio clínico de Meguid *et al.* (2022) observou uma redução de distúrbios do sono em 80% dos 40 pacientes estudados, sendo encontrados efeitos relacionados ao sono tanto com o uso de suplementos dietéticos contendo cepas probióticas de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. quanto com o TMF.

Os principais gêneros de bactérias contidos nos probióticos dos estudos analisados foram *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (LIU *et al.*, 2019; NIU *et al.*, 2019; SANTOCCHI *et al.*, 2020). Alguns experimentos utilizaram apenas um tipo de bactéria, em gênero e espécie, como o de Mensi *et al.*, (2021) que usou *Lactobacillus plantarum* PS 128 isoladamente e obteve efeitos positivos na melhora de sintomas do TEA, avaliados por meio da impressão clínica global (CGI) e Liu *et al.*, (2019), que também obteve resultados semelhantes, porém avaliando os indivíduos por meio da Impressão Clínica Global-Melhoria (CGI-I) e Gravidade da Impressão Clínica Global (CGI-S), as quais são escalas de avaliação rápidas que medem a gravidade da doença, a alteração geral do paciente e a melhora dos sintomas, respectivamente.

Arnold *et al.*, (2019) utilizaram preparados probióticos contendo diferentes bactérias: *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* e *Streptococcus thermophilus*. Embora tenha se mostrado como um tratamento seguro em crianças com TEA e SGI, a eficácia na qualidade de vida não foi comprovada, já que o Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL) e a Escala de Ansiedade Classificada pelos Pais para as Desordens do Espectro Autista (PRAS-ASD) não apresentaram mudanças estatisticamente significativas.

O experimento de Santocchi *et al.* (2020) utilizou uma formulação de oito cepas probióticas: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, como suplementação por um período de seis meses, porém, não foram observadas mudanças estatisticamente significativas nos sintomas do TEA quando comparada ao placebo, em um grupo de pré-escolares. Contudo, nesse mesmo grupo, a formulação se mostrou eficaz em crianças que não apresentavam sintomas GI, mas que apresentavam outros sintomas do TEA, além de promover também melhora dos sintomas GI e neurocomportamentais nas crianças que apresentavam sintomatologia GI.

Ainda em relação aos SGI combinados aos neurocomportamentais, Inoue *et al.* (2019) associaram a suplementação de goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG), um prebiótico, à melhora da disbiose intestinal e dos sintomas de constipação. Segundo o artigo, o uso de tal substância corrobora para a redução de cargas de endotoxinas do intestino, gerando uma diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias séricas, além de favorecer a melhora da irritabilidade comportamental.

O estudo de Grimaldi *et al.* (2018) mostrou que uma dieta de exclusão combinada com a suplementação prebiótica de galactooligossacarídeo em crianças com TEA gerou também melhoras a esses indivíduos, dando ênfase na melhora significativa do comportamento antissocial. Outra possibilidade de combinação envolveu um produto de colostro bovino (BCP) como fonte de oligossacarídeos prebióticos junto ao probiótico (*Bifidobacterium infantis*), a qual proporcionou redução na frequência de certos sintomas digestivos, bem como uma redução na ocorrência de comportamentos aberrantes específicos (SANCTUARY *et al.*, 2019).

Através dos estudos que analisaram a composição da microbiota intestinal dos pacientes com TEA qualitativa e quantitativamente antes e após a realização de tratamentos combinados com prebióticos e probióticos, foi perceptível o aumento de certas bactérias, por exemplo, significando melhora na microbiota intestinal benéfica (MEGUID *et al.*, 2022). Com a administração de fruto-oligossacarídeo (FOS) associado a probióticos, foi observado um aumento de bactérias benéficas (*Bifidobacteriales* e *B. longum*) e supressão de bactérias patogênicas suspeitas (*Clostridium*), com redução significativa na gravidade dos sintomas neurocomportamentais do TEA e SGI. Além disso, houve diminuição da serotonina, aumento do ácido homovalínico e os níveis ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) se aproximaram dos daqueles que não eram autistas (WANG *et al.*, 2020).

Possuindo um resultado semelhante, o suplemento dietético, preparado a partir de soro de leite em pó (sem caseína) e alguns vegetais amarelos cozidos picados, fortificado com as cepas probióticas de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. apresentou aumento nas contagens de colônias de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. Também foi percebido, nesse ensaio, alívio de dores estomacais e de outros desconfortos abdominais na parte superior do abdome; relato de melhora dos quadros de diarreia e constipação, através de uma frequência de evacuações alterada e mudança da consistência

das fezes para um pouco mole, visualizada pelos pais; diminuição altamente significativa no peso e no IMC e redução da ansiedade (MEGUID *et al.*, 2022).

Um ponto a ser considerado neste trabalho, é que a maioria dos estudos utilizou amostras pequenas de indivíduos ou um curto período de tempo para avaliação e, com isso, deixaram de mostrar os benefícios a longo prazo das terapias utilizadas. Apenas um artigo estudou os efeitos a longo prazo da TMF, analisando os pacientes dois anos após a transferência de microbioma, entretanto, a amostra de 18 pacientes pode ser considerada restrita, ainda que tenham demonstrado efeitos duradouros ao longo do estudo.

A maioria das intervenções utilizadas resultou em efeitos colaterais leves, porém, ainda existe a dúvida se essas terapias gerarão consequências a esses pacientes após um maior intervalo de tempo, o que sugere a necessidade da implementação desse tipo de análise.

Todos os estudos investigaram apenas crianças e adolescentes, apesar de que quanto mais precoce a intervenção, melhores foram os efeitos encontrados, já que entre os seis meses e os três anos de idade é um período crítico para a ocorrência da neuromodulação através do eixo intestino-cérebro, fase na qual a configuração do microbioma deve estar mais estável (LIU *et al.*, 2019 e MEGUID *et al.* 2022).

Em relação aos vieses dos trabalhos analisados, pode-se considerar a variação do tempo dos estudos aplicados, da quantidade de indivíduos participantes e da faixa etária estudada, bem como a utilização de diferentes escalas de diagnóstico e avaliação dos sintomas GI e neurocomportamentais. Também houve distinção entre os tipos de terapias empregadas em cada estudo, além de que há uma distinção já conhecida entre a composição da microbiota humana (TORTORA, FUNKE e CASE, 2016).

5. CONCLUSÃO

Através desta RI, reunimos e sintetizamos os resultados de estudos primários existentes sobre o assunto, o que forneceu descobertas úteis para a prática clínica, além de contribuir para a identificação de lacunas de conhecimento, permitindo que outros pesquisadores desenvolvam novas ideias e futuras investigações. A qualidade dos dados disponíveis foi analisada, possibilitando que os profissionais de saúde tomem decisões baseadas nas melhores evidências disponíveis.

Foi visto, em todos os artigos, um efeito promissor da modificação da microbiota com o uso de prebióticos, probióticos, TMF ou suas combinações para a melhora do

quadro do TEA, principalmente em relação aos SGI e neurocomportamentais. Nenhum artigo apontou efeitos adversos graves ou ausência de mudanças benéficas nas crianças, de faixa etária variando entre 18 meses a 17 anos, e isso demonstra o caráter benéfico das terapias de modificação da microbiota para o tratamento do TEA. Entretanto, esse assunto ainda requer estudos e avaliações mais consistentes de quais terapias são mais efetivas e se devem ser realizadas em conjunto ou individualmente. Foi possível avaliar que tanto o probiótico, prebiótico e TMF surtiram efeitos. Porém, ainda não é possível afirmar qual deles traria mais efeitos benéficos ou, então, qual associação deles, haja vista a não padronização de materiais utilizados ou das formas de avaliação empregadas nos estudos incluídos nesta RI.

Diante desses impasses, a expectativa é que protocolos de estudos futuros implementem uma amostragem maior de pessoas diagnosticadas com TEA através de um mesmo instrumento de classificação. Também seria válido realizar a comparação das terapias e suas combinações com o objetivo de estabelecer o tratamento mais eficaz. Dessa forma, são necessários estudos mais longos e com uma população maior, a fim de avaliar de forma mais fidedigna as terapias alternativas para o TEA e, assim, poderem entrar em protocolos de tratamento médico visando a melhora da qualidade de vida desses indivíduos.

Dentre as limitações encontradas nesta RI, observa-se a delimitação de idiomas e o intervalo de tempo selecionados, que podem ter resultado na exclusão de estudos relevantes. Além disso, dentre os estudos incluídos, houve diferenças em relação aos seus participantes, intervenções e medidas de desfecho, o que dificultou a comparação e a síntese dos resultados.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. A.; SCHWARTZMAN, J. S. Transtorno do espectro do autismo. **Departamento científico de pediatria do desenvolvimento e comportamento. Sociedade Brasileira de Pediatria**, v. 5, p. 1-24, 2019.

ARNOLD, L. E. *et al.* Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: a placebo-controlled pilot trial. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 29, n. 9, p. 659-669, 2019.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014.

CADORE, C. *et al.* Avaliação do déficit de equilíbrio em crianças com Transtorno do Espectro Autista. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 631-642, set./dez. 2022.

FATTORUSSO, A. *et al.* Autism spectrum disorders and the gut microbiota. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 521, 2019.

FOWLIE, G.; COHEN, N.; MING, X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2251, 1 ago. 2018.

GIBSON, G. R. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491-502, 2017.

GRIMALDI, R. *et al.* A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2018.

HO, L. K. H. *et al.* Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. **Gut Pathogens**, v. 12, n. 1, 3 fev. 2020.

HUGHES, H. K.; ROSE, D.; ASHWOOD, P. The gut microbiota and dysbiosis in autism spectrum disorders. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 18, p. 1-15, 2018.

INOUE, R. *et al.* Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 64, n. 3, p. 217-223, 2019.

KANG, D. W. *et al.* Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 5821, 2019.

KANG, D. W. *et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, 23 jan. 2017.

LEFTER, R. *et al.* A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder. **Medicina**, v. 56, n. 1, p. 11, 27 dez. 2019.

LI, N. *et al.* Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 948, 2021.

LIU, Y. W. *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 820, 2019.

MARCELINO, C. **Autismo Esperança pela Nutrição História de Vida, Lutas, Conquistas e muitos Ensinamentos**. São Paulo: M.Books do Brasil Editora Ltda, 2010.

MEGUID, N. A. *et al.* Molecular Characterization of Probiotics and Their Influence on Children with Autism Spectrum Disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 11, p. 6896-6902, 2022.

MELNIK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins;2005.p.3-24.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S. l], v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008.

MENSI, M. M. *et al.* *Lactobacillus plantarum* PS128 and other probiotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a real-world experience. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 2036, 2021.

NG, Q. X. *et al.* A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. **Medicina**, v. 55, n. 5, p. 129, 2019.

NIU, M. *et al.* Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1084, 2019.

PAN, Z. Y. *et al.* Beneficial effects of repeated washed microbiota transplantation in children with autism. **Frontiers in Pediatrics**, p. 971, 2022.

SACKETT, D. L. *et al.* Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Edinburgh: **Churchill Livingstone**, 2000.

SANCTUARY, M. R. *et al.* Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **PloS one**, v. 14, n. 1, p. e0210064, 2019.

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**, v. 11, p. 550593, 2020.

SRIKANTHA, P.; MOHAJERI, M. H. The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2115, 2019.

TOMOVA, A. *et al.* Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. **Physiology & behavior**, v. 138, p. 179-187, 2015.

TORTORA, G. J.; CASE, C. L.; FUNKE, B. R. **Microbiologia-12^a Edição**. Artmed Editora, 2016.

VUONG, H. E.; HSIAO, E. Y. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 411-423, 2017.

WANG, Y. *et al.* Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. **Pharmacological Research**, v. 157, p. 104784, jul. 2020.