

PROBIÓTICOS E CONTROLE DE SINTOMAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Gabriela Vitória Vargas Leme, Isabelle Alice Gusmão Morsch, Patrícia Souza Genaro, Emilia Angela Lo Schiavo Arisawa.

Universidade do Vale do Paraíba/ Faculdade de Ciências da Saúde, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, gabileme@terra.com.br, isamorsch02@gmail.com.

Resumo

O Transtorno do Espectro do Autista (TEA) é uma alteração no neurodesenvolvimento com deficiências na comunicação/interação social e comportamento estereotipado e repetitivo. Propõem-se que sua etiologia envolva interação entre fatores genéticos e ambientais, bem como inflamação sistêmica e do Sistema Nervoso Central (SNC). Esta pesquisa objetivou revisar estudos que abordassem o uso de probióticos para redução dos sintomas associados a esse transtorno. Foram selecionados artigos científicos, publicados nos últimos dez anos pesquisados em plataformas *online*, utilizando os descritores: Transtorno do Espectro Autista, microbiota intestinal, tratamento, nutrição e probióticos. Destacaram-se 11 artigos que demonstraram melhora no comportamento e nos sintomas gastrointestinais relatados pelos indivíduos com TEA após tratamento da disbiose intestinal. Conclui-se que há forte correlação entre TEA e Distúrbios Gastrointestinais, destacando a influência do uso de probióticos na composição da microbiota intestinal com consequente controle de sintomas do indivíduo com TEA e melhora na qualidade de vida dos portadores dessa alteração de neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Microbiota Intestinal, Nutrição, Probióticos.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde- Nutrição

Introdução

O Transtorno do Espectro do Autista (TEA) é considerado uma alteração no neurodesenvolvimento que, com frequência, compreende deficiências na comunicação e interação social, associadas ao aumento no comportamento estereotipado e repetitivo, conforme definido pelo Manual DSM-5. Sugere-se que a etiologia do TEA envolva a interação entre fatores genéticos e ambientais, bem como inflamação sistêmica e do Sistema Nervoso Central- SNC (American Psychiatric Association, 2014).

Portadores de TEA apresentam, comumente, dificuldades em manter dieta equilibrada, devido a múltiplos fatores, como alta preferência alimentar seletiva, doenças gastrointestinais orgânicas (GI) e dificuldades motoras orais, apresentando taxas elevadas de disbiose intestinal em comparação com indivíduos neurotípicos (KONG et al., 2019).

Crescente número de grupos de pesquisa tem relatado que a microbiota intestinal (MI) constitui importante fator no microambiente do trato digestivo, podendo influenciar os sintomas, considerando a observação de microbiota intestinal distinta em crianças com TEA comparadas às neurotípicas (KANG et al., 2019). Os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, estão associados à melhoria da saúde em geral, por atuarem de forma benéfica na microbiota intestinal (MI) e no sistema imune (ARNOLD et al., 2019; ZHANG et al., 2022). A pesquisa sobre as causas subjacentes aos distúrbios gastrointestinais levou à maior consciência e compreensão do papel da MI na modulação da saúde humana e do bem-estar cognitivo. O intestino humano saudável contém trilhões de bactérias diversas, a maioria sendo inofensiva ou benéfica (LOZUPONE et al., 2012).

Considerando que a microbiota intestinal representa um importante fator que pode exercer influência no comportamento de portadores de TEA, a presente pesquisa objetivou revisar estudos que abordassem o uso de probióticos para redução dos sintomas associados a esse transtorno.

Metodologia

Para o presente estudo foram pesquisados artigos científicos, publicados nos últimos dez anos, nas plataformas online PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Educapes, em língua portuguesa ou inglesa, utilizando os descritores: transtorno do espectro autista, microbiota intestinal, tratamento, nutrição e probióticos. Foram excluídos os estudos em duplicidade e que não fizessem suplementação com probióticos.

Resultados

Destacaram-se 11 artigos que demonstraram melhora no comportamento e nos sintomas gastrointestinais relatados pelos indivíduos com TEA após tratamento da disbiose intestinal com o uso de probióticos. Estudos também indicaram a possibilidade de diagnóstico de TEA por biomarcadores salivares, que permitiria relacionar microbiota oral a sintomas gastrointestinais. Os principais aspectos dos estudos selecionados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1- Principais aspectos dos artigos científicos selecionados:

Título	Cepa e Dosagem	Autores e ano de publicação	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial	<i>Lactobacillus plantarum</i> - 6 bilhões	Kong et al., 2021	Investigar o efeito combinado de probióticos e oxitocina em pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA). O estudo utilizou um grupo placebo que recebeu apenas a oxitocina.	Estudo clínico	O grupo que recebeu a combinação de probióticos e oxitocina mostrou melhorias significativas nas pontuações de CGI e nas escalas ABC e SRS em comparação ao grupo placebo.
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	<i>Bifidobacterium longum</i> - 1 bilhão <i>Bifidobacteriales</i> - 1 bilhão	Wang et al., 2020	A intervenção com probióticos + FOS pode modular a microbiota intestinal, SCFAs e serotonina em associação com sintomas de TEA melhorados, incluindo estado hiperserotonérgico e distúrbio do metabolismo da dopamina.	Estudo Clínico	Conclui-se que o colostro bovino serviu de prebiótico e melhorou certos sintomas gastrointestinais e produziu melhorias na irritabilidade e estereotipia.
The Gut - Microbiota-Brain Axis in Autism Spectrum disorder	<i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> - 1 a 10 bilhões <i>Bifidobacterium infantis</i> - 10 bilhões	Wong et al., 2021	Avaliação da microbiota intestinal no TEA e a possibilidade de sua manipulação com terapia	Estudo Clínico	Concluiu-se que o eixo intestino-microbiota - cérebro e a modulação desses sistemas pode desempenhar papel na saúde gastrointestinal e modificações no comportamento do TEA.

	<i>Streptococcus thermophilus</i> - 10 bilhões				
Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG- 10 bilhões <i>Bifidobacterium longum</i> - 1 bilhão <i>Lactobacillus acidophilus</i> - 1 bilhão <i>Streptococcus thermophiles</i> - 1 bilhão	Ristori et al., 2019	Destacar os dados emergentes sobre a relação entre o intestino microbiota, dieta, sintomas gastrointestinais e autismo, e critérios nutricionais como intervenção e estratégia para melhorar os sintomas do TEA.	Estudo Clínico	Os biomarcadores salivares identificados podem ser uma ferramenta promissora no diagnóstico do TEA. É uma abordagem eficaz, com baixo consumo de amostra, coleta não invasiva e sem necessidade de reagentes, facilitando a tomada de decisões médicas e permitindo intervenções precoces.
Long- term benefit of microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota	-	Kang et al., 2019	Avaliar a eficácia de tratamento com Terapia de Transferência de Microbiota (TTM) realizada para redução dos sintomas gastrointestinais e melhora nos sintomas do TEA	Ensaio clínico	Concluiu-se que os 18 participantes com TEA , reavaliados dois anos após a interrupção do tratamento com TTM, apresentaram melhoras significativas tanto nos sintomas gastrointestinais quanto no comportamento comparados aos do início do estudo.
Probiotics for gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A placebo-controlled pilot trial	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium latiss</i> <i>Bifidobacterium longum</i> 10 bilhões/dia	Arnold et al., 2019	Este estudo explora o efeito do probiótico na qualidade de vida, sintomas gastrointestinais e ansiedade em crianças com TEA.	Estudo piloto	Conclui-se que o probiótico VISBIOME é seguro no tratamento de crianças com TEA e sintomas gastrointestinais, mas a eficácia para a qualidade de vida não foi provada.
The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> 10 bilhões/dia	Zhang et al., 2022	Este estudo avalia a eficácia de probióticos nos sintomas de crianças com TEA e possíveis mecanismos envolvidos.	Estudo caso-controle	Conclui-se que os probióticos são um tratamento eficiente para crianças com TEA se usados diariamente. Também causa alterações no sistema imune e no sistema intestinal.

Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis	-	Fraguas et al., 2018	Analisar a eficácia de intervenções dietéticas específicas sobre sintomas, funções e domínios clínicos em indivíduos com TEA.	Meta - análise	Conclui-se que a meta-análise sugere um papel importante para as intervenções dietéticas específicas no manejo de alguns sintomas, funções e domínios clínicos em pacientes com TEA
Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms	<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> (<i>B. infantis</i>) 10 bilhões	Sanctuary et al., 2019	Estabelecer objetivos da suplementação com probióticos e seus desafios por conta da seletividade presente nos autistas.	Estudo clínico	Conclui-se que o colostro bovino foi melhor tolerado quando combinado com probiótico <i>B.infantis</i> . E isso causou uma redução nos sintomas gastrointestinais.
Measures of gluten-related reactivity in children with autism spectrum disorders in the absence of overt gastrointestinal symptoms: a pilot study from the United Arab Emirates	-	Abdel-Maksoud et al., 2020	Investigar a reatividade imunológica relacionada ao glúten em um grupo de crianças com diagnóstico de TEA, na ausência de sintomas gastrointestinais.	Estudo Piloto	Conclui-se que o TEA pode estar associado aos baixos níveis de de IgA anti-DGP.
Gut microbiome and serum amino acid metabolome alterations in autism spectrum disorder	-	Chang et al., 2024.	O objetivo do estudo é explorar a relação entre microbiota intestinal e TEA, e a correlação entre metabólitos e metagenômicos.	Estudo clínico	Conclui-se que foram identificadas espécies de bactérias que causam alterações no microbiota intestinal dos autistas. Essas bactérias podem causar importantes implicações no TEA.

Fonte: Autoras

Discussão

Notavelmente, os estudos selecionados demonstraram expressiva correlação entre a gravidade da disfunção GI e a gravidade dos sintomas, relatando que alterações na microbiota intestinal podem impactar a função neurocomportamental (Needham et al., 2018). Evidências em pesquisas utilizando animais apoiaram a associação entre desregulação da microbiota, processo inflamatório sistêmico e desenvolvimento de TEA. Estudos recentes sugerem que a desregulação da MI desempenha um papel importante na patogênese da inflamação, o que pode contribuir para a manifestação de sintomas de TEA (Kong et al., 2019).

Embora a maioria dos estudos concorde que a composição da microbiota é diferente entre autistas e populações neurotípicas, os resultados relatados pelas pesquisas produziram resultados inconsistentes quanto à natureza ou extensão dessas diferenças na comunidade bacteriana presente no trato gastrointestinal - GI (Kong et al., 2019). A microbiota possui bactérias benéficas que atuam na proteção contra patógenos, auxiliando o metabolismo e o equilíbrio imunológico e facilitando a homeostase GI saudável (Strati et al., 2017).

Estudo realizado por Kong et al., 2021, objetivou investigar o efeito combinado de probióticos e oxitocina em pacientes com TEA. Foram avaliados 35 indivíduos com idades entre 3 e 20 anos, divididos aleatoriamente para receber *Lactobacillus plantarum* PS128 ou placebo durante 28 semanas. A partir da 16ª semana, ambos os grupos começaram a receber oxitocina. Concluiu-se que a combinação de probióticos e oxitocina mostrou melhorias significativas em comparação ao grupo placebo, em termos de cognição social.

Wang et al., 2020, avaliaram a intervenção com probióticos + Frutooligossacarídeos para modular a microbiota intestinal e melhorar os sintomas de TEA, incluindo um estado hiper serotoninérgico e distúrbio do metabolismo da dopamina. Concluíram que o colostro bovino serviu de prebiótico e melhorou certos sintomas gastrointestinais, produzindo melhorias na irritabilidade e estereotipia.

Por sua vez, Wong et al., 2021, avaliaram a microbiota intestinal no TEA e a possibilidade de haver mudanças com a terapia. Os autores concluíram que o eixo intestino-microbiota-cérebro é um canal de comunicação multidirecional entre os três. O eixo desempenha um papel importante na saúde gastrointestinal e nas modificações no comportamento do TEA.

Kang et al., 2019, desenvolveram estudo com o objetivo de analisar a relação entre TEA, sintomas gastrointestinais e intervenções nutricionais, utilizando várias formas de intervenção, como probióticos e prebióticos, Terapia de Transferência de Microbiota (TTM) e modulação intestinal. Concluíram que há relação entre o TEA e os sintomas gastrointestinais que podem afetar diretamente os sintomas comportamentais nessa alteração de neurodesenvolvimento. Pontuaram que intervenções nutricionais, como dietas específicas e probióticos podem levar à melhora na qualidade de vida dos indivíduos com TEA.

Kang et al., 2019, também avaliaram a eficácia do tratamento com TTM realizada para redução dos sintomas gastrointestinais e melhora nos sintomas do TEA. Verificaram que os participantes com TEA, reavaliados dois anos após a interrupção do tratamento com TTM, apresentaram melhoras significativas, tanto nos sintomas gastrointestinais quanto no comportamento, quando comparados aos observados no início do estudo.

Estudo de Arnold et al., 2019, analisou o efeito do probiótico na qualidade de vida, sintomas gastrointestinais e ansiedade em crianças com TEA. Os resultados desse estudo permitiram concluir que o probiótico VISBIOME® é seguro no tratamento de crianças com TEA e nos sintomas gastrointestinais, mas sua eficácia na melhoria da qualidade de vida não foi comprovada. Ressaltaram que a amostra deveria ser maior para permitir analisar todos os subgrupos que incluíram sexo, tipo de sintoma gastrointestinal e outras características.

Zhang et al., 2022, também avaliaram a eficácia de probióticos nos sintomas de crianças com TEA e possíveis mecanismos envolvidos. Concluíram que os probióticos são um tratamento eficiente para crianças com TEA se usados diariamente. Segundo os autores, os probióticos também determinaram alterações nos sistemas imune e digestório.

Metanálise desenvolvida por Fraguas et al., 2018, examinou os efeitos de dietas específicas, como dietas sem glúten e sem caseína, e a suplementação com probióticos, vitaminas e minerais. Concluíram que embora algumas intervenções dietéticas sejam benéficas, a abordagem deve ser personalizada para cada indivíduo com TEA.

Abdel-Maksoud et al., 2020, abordaram a questão do glúten, investigando a reatividade imunológica relacionada ao glúten em um grupo de crianças com diagnóstico de TEA, na ausência de sintomas gastrointestinais. Concluíram que o TEA pode estar associado a baixos níveis de IgA anti-DGP, deixando esses indivíduos mais sensíveis.

Estudo clínico realizado por Sanctuary et al., 2019, objetivou avaliar a suplementação com probióticos e o desafio da seletividade alimentar em indivíduos com TEA. Verificaram, também, que o colostro bovino foi melhor tolerado quando combinado com probióticos *B. infantis*, observando redução nos sintomas gastrointestinais.

Visando identificar e comparar a interação entre a microbiota intestinal e o metabolismo dos aminoácidos, Chang et al., 2024, destacaram o papel importante dos aminoácidos na fisiopatologia do TEA e que as intervenções, tanto com dietas específicas quanto com probióticos podem melhorar seus sintomas. Contudo, concluíram que foram encontradas espécies de bactérias que podem causar implicações na melhora do TEA.

Os artigos revisados na presente pesquisa reforçaram que a administração de probióticos, associados à orientação nutricional individualizada, apresentou melhorias nos sintomas e no

comportamento observados em portadores de TEA, incentivando a continuidade de estudos que validem e ampliem a aplicação desses protocolos nessa população.

Conclusão

A avaliação dos estudos selecionados permite concluir a existência de forte correlação entre TEA e Distúrbios Gastrointestinais, destacando a influência positiva do uso de probióticos na composição da microbiota intestinal e, conseqüentemente, nos sintomas apresentados por indivíduos com TEA, sugerindo sua importância no tratamento da disbiose intestinal nessa população.

Referências

ABDEL-MAKSoud, M. et al. Measures of gluten-related reactivity in children with autism spectrum disorders in the absence of overt gastrointestinal symptoms: a pilot study from the United Arab Emirates. *Journal of International Medical Research*, v. 48, n. 9, p. 030006052095265, set. 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2014). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.

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, 1 nov. 2019.

CHANG, X. et al. Gut microbiome and serum amino acid metabolome alterations in autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 4037, 19 fev. 2024.

FRAGUAS, D. et al. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*, v. 144, n. 5, p. e20183218, 4 out. 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, 9 abr. 2019.

KONG, X. et al. New and Preliminary Evidence on Altered Oral and Gut Microbiota in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD Diagnosis and Subtyping Based on Microbial Biomarkers. *Nutrients*, v. 11, n. 9, p. 2128, 6 set. 2019.

KONG, X.-J. et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1552, 5 maio 2021.

LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, v. 489, n. 7415, p. 220–230, 13 set. 2012.

NEEDHAM, B. D.; TANG, W.; WU, W.-L. Searching for the gut microbial contributing factors to social behavior in rodent models of autism spectrum disorder. *Developmental Neurobiology*, v. 78, n. 5, p. 474–499, 20 fev. 2018.

RISTORI, M. V. et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 2812, 18 nov. 2019.

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, 9 jan. 2019.

STRATI, F. et al. New evidence on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, v. 5, n. 1, 22 fev. 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.

WONG, G. C.; MONTGOMERY, J. M.; TAYLOR, M. W. The Gut-Microbiota-Brain Axis in Autism Spectrum Disorder. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573606/>>.

ZHANG, L. et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PloS One*, v. 17, n. 2, p. e0263109, 2022.