



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA LETÍCIA GOMES FERREIRA

**USO DE SUPLEMENTOS PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH): UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

RECIFE, 2023.

MARIA LETÍCIA GOMES FERREIRA

**USO DE SUPLEMENTOS PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS COMO ESTRATÉGIA
TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
(TDAH): UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina TCC2, como
parte dos requisitos para obtenção de nota
da disciplina da Graduação em Farmácia
na Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador(a): Prof. Marina Maria Barbosa
de Oliveira

RECIFE, 2023.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Ferreira, Maria Leticia Gomes.

O Uso de suplementos Probióticos e Simbióticos como Estratégia
Terapêutica no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH):
Uma revisão Integrativa / Maria Leticia Gomes Ferreira. - Recife, 2023.
50 : il., tab.

Orientador(a): Marina Maria Barbosa de Oliveira
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Suplementação. 2. Probióticos. 3. Simbióticos. 4. Transtorno de déficit de
atenção e hiperatividade. 5. microbiota intestinal. I. Oliveira, Marina Maria
Barbosa de. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 04/10/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br MARINA MARIA BARBOSA DE OLIVEIRA
Data: 06/10/2023 08:48:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Ma. Marina Maria Barbosa de Oliveira
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANCISCA SUELI MONTE MOREIRA
Data: 05/10/2023 14:50:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Francisca Sueli Monte Moreira
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTANA
Data: 04/10/2023 11:48:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando José Malagueno de Santana
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a Deus, que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis da minha trajetória até aqui, nunca me deixando desistir, obrigada Pai!

Aos meu pais, que são os responsáveis por tudo que alcancei, pois são o alicerce da minha vida. Obrigada por todo esforço e empenho para que pudesse realizar meus sonhos e alcançar meus objetivos!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre esteve comigo, de forma paciente, bondosa e amorosa. Que sabe todos os meus medos, inseguranças, incertezas e me ajuda a superá-los mesmo parecendo impossível. Obrigada por todos os momentos que ouviu minhas orações e que se fez presente me acalmando e enxugando meu choro durante essa árdua caminhada.

A minha mãe Terezinha Gomes da Silva Ferreira, que é a maior impulsionadora dos meus sonhos. Obrigada por todo amor, dedicação e conselhos e por sempre me ouvir, me acalmar e me ajudar de todas as formas. Ao meu pai Luiz Gustavo Alves Ferreira que sempre trabalhou duro para proporcionar educação de qualidade aos seus três filhos e, mesmo sem saber ler, sempre se orgulha imensamente de nossas conquistas acadêmicas e profissionais. Amo vocês!

Aos meus irmãos André e Augusto, que sempre estiveram comigo durante essa caminhada, desde antes do início, sempre me dando os melhores conselhos e se fazendo presente em minhas necessidades, obrigada pela parceria!

Ao meu tio Cosme Gomes, que não mede esforços para me ajudar e demonstra todos os dias seu amor infinito pelos sobrinhos!

Ao meu primo Iago Reilhe, que sempre esteve presente em minha vida, sendo uma peça crucial para que eu compreendesse a vida da melhor forma.

Ao meu namorado Carlos Augusto, um dos maiores presentes que a UFPE me deu. Sou muito feliz por ter te encontrado nesse caminho. Obrigada por tudo que passamos, por ter me aguentado nos momentos mais turbulentos, por sofrer comigo, por sorrir comigo, por comemorar cada conquista que tivemos durante essa caminhada. Por me ensinar e aprender comigo, por me acalmar, me compreender e por tornar tudo mais leve! Te amo!

Aos meus sogros Genilda e Francisco Carlos, que se tornaram minha segunda família e que foram de extrema importância para a conclusão dessa caminhada. Obrigada por todo amor e acolhimento!

Aos meus cachorros Perseu e Amina que são a fonte de um amor tão puro e lindo. São parte do significado do que é felicidade para mim, e que mesmo que não

falem, dizem muito para mim todos os dias, como seus olhares e lambidinhas. Amo para sempre!

Aos meus amigos, que são fonte de alegria e felicidade em minha vida, que são escolhidos a dedo e que me completam, cada um do seu jeito e das mais variadas formas. Em especial à Yohana que esteve comigo desde o primeiro dia de faculdade, quando eu vivia me perdendo na UFPE, e a Davi José, que sempre ouve meus surtos e me ajuda com tudo que eu necessito! A minha melhor amiga desde o tempo de escola, Maria Eduarda Ribeiro, que sempre se faz presente mesmo em meio às mudanças que acontecem na vida. Vocês são valiosos demais!

A todos os professores que foram os degraus dessa caminhada, e especialmente à professora Marina, que aceitou ser minha orientadora e que foi, do começo ao fim, dedicada a orientar da melhor forma possível, sempre muito paciente, carinhosa e atenciosa. Muita sorte a minha lhe ter como orientadora!

E por último, mas não menos importante, quero agradece à UFPE e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCFar), onde passei grande parte dos últimos 5 anos, convivendo com pessoas que foram extremamente importantes para minha formação profissional e pessoal!

A todos vocês, o meu muito obrigada!

RESUMO

O Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), é definido pela DSM-V e CID 10-11 como transtorno do neurodesenvolvimento de origem multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais, e recentemente seu desenvolvimento vem sendo relacionado a composição do microbioma intestinal. Alterações da microbiota intestinal em pacientes com TDAH têm sido relacionadas com repercussões sobre a sintomatologia apresentada. Estudos recentes sugerem a possibilidade de modulação dessa microbiota como uma forma terapêutica a ser explorada através do uso de suplementação com cepas probióticas, que podem favorecer melhoria na qualidade de vida desses pacientes. O objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico para analisar a possibilidade de uso de probióticos e simbióticos como estratégia terapêutica no TDAH. Para isso foi utilizada metodologia para revisão integrativa, com aplicação de fluxograma PRISMA para seleção de artigos de pesquisa disponíveis gratuitamente nos últimos 10 anos. A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados: *PubMed*, *SpringerLink*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *ScienceDirect* e *Cochrane Library* usando os descritores “*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*”, “*Probiotics*”, “*Symbiotic*”, “*Gastrointestinal Microbiome*”, “*Microbiota*”. A partir busca, baseada em critérios de inclusão, foram selecionados 6 estudos experimentais relacionados a intervenção com uso de suplementação probiótica e simbiótica, concentrados entre os anos de 2020 a 2023. Em sua maioria utilizaram formulações com cepas probióticas (n=4) e com simbióticos, analisaram tanto variáveis comportamentais, quanto efeitos sobre a composição da microbiota (n=2) e repercussões sobre citocinas pro-inflamatórias (n=3). A intervenção média foi de 9 semanas, tanto em crianças quanto em adultos, e um estudo foi realizado em final de período gestacional e primeiro semestre de vida em crianças. O número reduzido de estudos apresentados não permitiu chegar a uma conclusão sobre o benefício do uso de probióticos no TDAH mas há indicação de que cepas probióticas de *B. bifidum* e *L. rhamnosus* apresentaram resultados positivos tanto para o comportamento quanto para padrão inflamatório.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal, Transtornos do Neurodesenvolvimento, Probióticos.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is defined by DSM-V and ICD 10-11 as a neurodevelopmental disorder of multifactorial origin, including genetic and environmental factors. Recently, its development has been linked to the composition of the intestinal microbiome. Alterations in the intestinal microbiota in patients with ADHD have been associated with effects on the symptoms presented. Recent studies suggest the possibility of modulating the intestinal microbiota as a therapeutic approach to be explored through the use of probiotic strains, which may improve the quality of life for these patients. The objective of this study was to conduct a literature review to analyze the potential use of probiotics and symbiotics as a therapeutic strategy in treating ADHD. For this purpose, an integrative review methodology was employed, with the application of the PRISMA flowchart for selecting research articles available for free within the last 10 years. The electronic search was performed in the following databases: PubMed, SpringerLink, Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect, and Cochrane Library using the descriptors "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity," "Probiotics," "Symbiotic," "Gastrointestinal Microbiome," and "Microbiota." From the search and based on the inclusion criteria, six experimental studies related to probiotic and symbiotic supplementation interventions were selected, with a higher concentration of works between 2020 and 2023. Most of the studies used probiotic strain formulations (n=4) and symbiotics, analyzing both behavioral variables and effects on the composition of the microbiota (n=2), as well as their impact on pro-inflammatory cytokines (n=3). The average intervention period was nine weeks, involving both children and adults, with one study conducted during the late gestational period and the first semester of life in children. The limited number of studies presented did not allow us to reach a conclusive judgment regarding the benefits of probiotic use in treating ADHD. However, there is an indication that probiotic strains of *B. bifidum* and *L. rhamnosus* showed positive results in both behavior and inflammatory patterns.

Keywords: Gastrointestinal microbiome, Neurodevelopmental Disorders, Probiotics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção eletrônica em base de dados para inclusão de publicações em revisão bibliográfica.....25

Figura 2 – Fluxograma decisório do processo de seleção eletrônica de publicações em bases de dados e inclusão para revisão bibliográfica.....29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de inclusão e exclusão aplicados na seleção e elegibilidade de artigos em bases de dados eletrônicas.....	25
Quadro 2 – Informações gerais sobre os artigos incluídos na revisão integrativa, material de pesquisa e objetivo principal (n=7)	30
Quadro 3 – Resultados da influência do uso de probióticos e simbióticos sobre os sintomas do TDAH.....	32

LISTA DE SIGLAS

AGCC	Ácido Graxo de Cadeia Curta
ATX	Atomoxetina
BNDF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a
CID	Saúde
CLO	Clonidina
CDT	Enzima ciclohexadieno desidratase
DAT	Transportador de dopamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRD4 e DRD5	Receptores de dopamina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais
GFC	Guanfacina
IGF2	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
NAT	Transportador de noradrenalina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-reativa
SA	Síndrome de Asperger
sICAM	Molécula de adesão intercelular solúvel 1
sVCAM	Molécula de adesão vascular solúvel 1
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TGF- β 2/TGF- β 3	Fator de crescimento transformador β 2 e β 3

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.3 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): características gerais	16
16	
3.2 Eixo intestino-microbiota-cérebro	19
3.3 Influência do eixo intestino-microbiota cérebro no TDAH	22
4 METODOLOGIA	24
4.1 Delineamento e tipo de estudo	24
4.2 Questão Norteadora	24
4.3 Material de estudo	24
4.4 Coleta e análise de dados	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana é composta por bilhões de bactérias que estão envolvidas em diferentes funções biológicas, algumas delas são consideradas essenciais para a sobrevivência (Ros *et al.*, 2021). A relação de interdependência com a microbiota é estabelecida durante os três primeiros anos de idade, em que o corpo humano fornece ambiente estável e rico em nutrientes para a sobrevivência desses microrganismos e em troca recebe uma série de benefícios (Marzec *et al.*, 2020).

Sabe-se que a existência do eixo intestino-microbiota-cérebro conecta essa microbiota intestinal ao sistema nervoso central e, por isso, vem sendo muito explorada quanto à sua influência no comportamento humano e sua relação com diversas patologias (Barrio *et al.*, 2021).

Vários fatores podem alterar a composição da microbiota intestinal e levar a consequências positivas ou negativas (Soltysova *et al.*, 2022). O impacto da composição da microbiota vem sendo explorado como um dos focos no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), que é um transtorno neurobiológico caracterizado por sintomas como falta de atenção, inquietação e impulsividade (Okyar; Gorker, 2020).

Por ser um transtorno de origem multifatorial, em que as bases etiológicas ainda não são bem elucidadas, alguns estudos apontam para a dieta como um importante fator de influência no desenvolvimento e sintomas característicos. Estudos pré-clínicos apontam para uma influência da alimentação na composição da microbiota e o aumento da ingestão de dieta do tipo ocidental tem sido associado a um maior número de doenças inflamatórias, obesidade, estresse e ansiedade, além de ser considerada um fator predisponente para o TDAH (Cryan *et al.*, 2019).

As alterações sistêmicas podem ser explicadas através da relação entre o eixo intestino-microbiota-cérebro, e a modulação da microbiota vem sendo estudada como um importante meio para o tratamento de diversos distúrbios. Essa modulação pode ser feita tanto por alteração da dieta, quanto pelo uso de probióticos, prebióticos e simbióticos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) probióticos são organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, são benéficos para a saúde. Prebiótico é considerado um substrato utilizado pelo microrganismo hospedeiro que confere benefício a saúde (Gibson *et al.*, 2017) e

simbiótico nada mais é que um produto composto por pré e probiótico. Estudos recentes demonstraram que uma composição inadequada da microbiota pode contribuir para a exacerbação dos mecanismos de neuroinflamação presentes no TDAH (Ros *et al.*, 2021) e que o fator dietético pode levar a alterações epigenéticas, além de modular a microbiota intestinal (Lange, W., 2017).

Diante disso, a utilização de suplementação alimentar, com uso de probióticos, prebióticos e simbióticos tem sido pautada quanto a uma possível influência na diminuição dos sintomas do TDAH, pois esses elementos impactam diretamente na composição da microbiota intestinal, podendo ser uma possível terapia no TDAH, devido a expressiva relação do eixo intestino-microbiota-cérebro. Assim, identificar possíveis aplicações terapêuticas, cepas utilizadas, posologia de tratamento e impactos dessa suplementação em estudos clínicos é uma forma de elucidar um possível caminho alternativo ou associado aos tratamentos já existentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica que busque identificar o uso suplementação de probióticos e simbióticos e o impacto sobre os sintomas clínicos de TDAH.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar artigos de pesquisa clínica em humanos que relacionem o uso de suplementos de probióticos e simbióticos em pacientes com TDAH;
- Relacionar os tipos de estudos clínicos conduzidos e população de estudo;
- Identificar cepas utilizadas nas formulações, dosagem e tempo de intervenção;
- Identificar as variáveis estudadas (comportamentais e outras) frente a terapêutica de suplementação com probióticos e simbióticos;
- Estabelecer se há relação positiva, indiferente ou negativa com a suplementação proposta para o TDAH;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): características gerais

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), foi observado pela primeira vez em 1798 pelo médico escocês Alexander Crichton que caracterizava o transtorno como “desatenção patológica”. Ao longo do tempo, recebeu diferentes denominações, sendo incluído no Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais II (DSM-II), em 1968, como “reação hiperkinética da infância”, pois nessa época, os pesquisadores se detinham ao sintoma de hiperatividade. Hoje, é definido pela DSM-V e CID 10-11 como Transtorno do Neurodesenvolvimento. O diagnóstico é realizado principalmente na infância, por meio da observação comportamental, pela entrevista clínica com os pais e com a criança ou adolescente ou ainda, se possível, obter informações de professores sobre a conduta do paciente no ambiente escolar. Já na vida adulta, esse diagnóstico se torna mais difícil, sendo necessário relembrar comportamentos da infância que poderiam caracterizar esse transtorno, ou pelo uso da escala de classificação Wender Utah (Drechsler *et al.*, 2020).

Caracteriza-se por uma tríade de sintomas correspondentes a desatenção, hiperatividade e impulsividade, que devem estar presentes em dois ou mais contextos sociais (casa e escola, por exemplo) por pelo menos 6 meses, antes dos 12 anos de idade, afetando o desempenho escolar, ocupacional e social, segundo a DSM-V. Além disso, o TDAH possui cinco subcategorias de acordo com a CID-11, sendo elas: TDAH predominantemente desatento, TDAH predominantemente hiperativo-impulsivo, TDAH apresentação combinada, TDAH outra forma de apresentação e TDAH apresentação não-especificada (Drechsler *et al.*, 2020). Entre os subtipos de TDAH existentes, o de maior prevalência é TDAH predominantemente desatento. O termo “representação” é utilizado para demonstrar que esses grupos de sintomas podem mudar ao longo do desenvolvimento do indivíduo (Lanceta, 2020). O comportamento impulsivo muitas vezes leva esses indivíduos a situações de risco, como acidentes automobilísticos e impulsividade sexual, aumentando o risco de gravidez precoce e infecções sexualmente transmissíveis (Caye *et al.*, 2018). Além disso, é muito comum que o paciente apresente uma ou mais comorbidades, como transtorno de ansiedade, transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno desafiador de oposição

(TOD).

Em relação à epidemiologia, vários estudos de meta análise estimam uma taxa de prevalência mundial de TDAH em torno de 5 a 7%, em crianças e adolescentes. A proporção é maior em crianças do sexo masculino, cerca de 3:1 no início da idade escolar e 1,6:1 em adolescentes. Cerca de 60% das crianças com TDAH continuam apresentando esse transtorno na vida adulta e a prevalência em adultos é em torno de 2,8% (G. Zalsman e T. Shilton, 2016; Drechsler *et al.*, 2020).

É importante destacar que os médicos consideram o TDAH adulto como o mesmo transtorno do neurodesenvolvimento da infância, ou seja, todos os adultos com TDAH, desenvolveram esse transtorno na infância (G. Zalsman e T. Shilton, 2016). Porém, alguns estudos tiveram resultados contrários a isso. Moffit *et al.* (2015) realizou um estudo com acompanhamento de indivíduos diagnosticados na infância e na vida adulta com TDAH e observou que em apenas 5% dos casos infantis ainda apresentavam esse transtorno aos 38 anos e cerca de 90% dos adultos não tinham histórico de TDAH na infância. Isso pode sugerir o aparecimento de novos casos de TDAH durante o desenvolvimento, porém mais estudos comprobatórios devem ser realizados.

As bases etiológicas do TDAH ainda não são totalmente elucidadas. É uma doença de origem multifatorial, incluindo fatores genéticos, porém ainda não se sabe exatamente o gene alterado. Alguns estudos indicam uma associação entre TDAH e polimorfismos de genes que codificam o transportador de dopamina (DAT) e noradrenalina (NAT), receptores de dopamina (DRD4 e DRD5), além de alterações na quantidade desses neurotransmissores (diminuição), sendo o coeficiente de herdabilidade a maior estimativa de etiologia da doença (70 a 80%) (Sharma *et al.*, 2013. Segenreich e Mattos, 2014).

Fatores ambientais também são estudados em relação à influência no desenvolvimento do TDAH que vão desde riscos pré-natais (como tabagismo, estresse psicológico materno e obesidade gestacional) até fatores psicossociais como discórdia conjugal, criminalidade, nível socioeconômico dos pais, adoção e traumas na infância (Lanceta, 2020).

Além disso, um estudo de meta-análise, demonstrou que indivíduos prematuros, extremamente prematuros e de baixo peso ao nascer possuíam cerca de três a seis vezes mais probabilidade de desenvolver TDAH (Franz, *et al.*, 2018). Há ainda, casos em que gêmeos submetidos às mesmas condições ambientais

possuem diagnósticos diferentes, sendo um desafio para a ciência. Alguns estudos tentam explicar com base em modificações epigenéticas, onde há metilação diferencial do DNA em genes de sistemas monoaminérgicos e GABAérgicos, mas ainda não se sabe as causas que essas modificações podem levar (Lanceta, 2020).

Estudos de neuroimagem indicam que a maturação mais lenta (cerca de 2-3 anos) ou volume e atividade reduzida do lóbulo pré-frontal, caudado e cerebelo também é uma possível causa para o desenvolvimento do TDAH. Essas áreas são responsáveis pelo controle de impulsividade, organização, capacidade de concentração e atenção, que são interconectadas por uma rede de neurônios, por isso, acredita-se que a deficiência de norepinefrina e dopamina nesta região, leva aos principais sintomas de TDAH, como impulsividade e falta de atenção. Porém, as pesquisas com neuroimagem são limitadas, incapazes de estabelecer uma causa e podendo ainda levar a falso-positivo, isso impossibilita sua utilização como meio de diagnóstico, pois ainda necessita de avanços metodológicos (Hoogman, *et al.*, 2018).

Vários estudos também relacionam a dieta como um fator ambiental de desenvolvimento de sintomas do TDAH. É explorado desde a dieta materna, pois o microbioma intestinal afeta todo o desenvolvimento embrionário. Dieta materna pré-natal pobre em nutrientes e baseada em alto consumo de açúcar, gordura e alimentos processados esteve associada a um aumento de alterações epigenéticas, como metilação do gene IGF2 (fator de crescimento semelhante à insulina) que pode levar a consequências como menor crescimento fetal e menor desenvolvimento do cerebelo e hipocampo (W. Lange, 2017 e Ros *et al.*, 2021).

Estudos sistemáticos e de meta-análise demonstram que dietas baseadas em alto consumo de açúcar refinado e gordura saturada podem levar a um aumento do risco de desenvolvimento de TDAH, enquanto que dietas ricas em frutas e vegetais podem evitar ou diminuir os sintomas desse quadro. Isso pode ser explicado pelo fato do microbioma intestinal participar da produção de muitos neurotransmissores (dopamina, serotonina) e ácidos graxos de cadeia curta que atuam como importantes componentes de membranas neuronais, além de inibir citocinas pró-inflamatórias (que são liberadas em dieta rica em açúcar e alimentos processados) (Ros *et al.*, 2021).

Para o tratamento de TDAH, aproximadamente 90% das crianças recebem medicamentos para alívio e diminuição dos sintomas. Porém, hoje pode-se usar tanto

tratamento farmacológico quanto não farmacológico (como intervenções dietéticas e terapia cognitiva comportamental). Os medicamentos de primeira linha utilizados em crianças são os psicoestimulantes: Metilfenidato (Ritalina) e lisdexanfetamina. Os medicamentos de segunda linha são os não estimulantes, muito utilizados em adultos, como a atomoxetina(ATX), guanfacina(GFC), clonidina(CLO) e antidepressivos tricíclicos. Os estimulantes de primeira linha atuam como inibidores da recaptação de catecolaminas (dopamina e norepinefrina), aumentando a disponibilidade na fenda sináptica especialmente no corpo estriado e córtex pré-frontal. ATX atua impedindo a recaptação de norepinefrina em todas as regiões do cérebro, já GFC e CLO atuam como agonistas do receptor alfa-2 de norepinefrina, aumentando o tônus noradrenérgico no córtex pré-frontal. Antidepressivos tricíclicos atuam bloqueando a recaptação de serotonina e norepinefrina, aumentando a neurotransmissão (Caye *et al.*, 2018).

No entanto, esses medicamentos podem ter efeitos adversos como diminuição do apetite, distúrbios do sono, taquicardia, aumento de pressão arterial e, por isso, as diretrizes atuais, como diretrizes do Instituto de Referência Clínica do Reino Unido (NICE), indicam que seja feita uma análise sobre a real necessidade de iniciar a terapia farmacológica, além de planejamento para um tratamento multimodal (Drechsler *et al.*, 2020).

3.2 Eixo intestino-microbiota-cérebro

Hipócrates de Kos, considerado o pai da medicina e iniciador da observação clínica, afirmou que “toda doença começa no intestino” (Cryan *et al.*, 2019). Várias pesquisas ao longo dos anos, avaliam a ligação do intestino-cérebro, com o intuito de desenvolver novos métodos para prevenção e tratamento de doenças. O intestino humano possui bilhões de bactérias com diferentes funções biológicas e os seis filos principais são Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia e Fusobacterium, sendo as duas primeiras mais predominantes (Ros *et al.*, 2021). Essa microbiota desempenha um papel bidirecional entre o intestino e o sistema nervoso central (SNC). Ao mesmo tempo que essas bactérias são responsáveis pela modulação e produção de neurotransmissores, a atividade cerebral também possui influência sobre a população e a composição da microbiota intestinal (Kalenik *et al.*, 2021). O SNC modula o trato gastrointestinal (TGI) e o

sistema nervoso entérico (SNE) pelos ramos simpáticos e parassimpáticos (regulando motilidade regional, secreção de ácido, produção de muco, etc.), bem como pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), podendo levar a mudanças na quantidade e tipo de população da microbiota do hospedeiro (Mayer *et al.*, 2015).

O eixo intestino-microbiota-cérebro é configurado por três vias: via nervosa, neuroendócrina e imune. Na via nervosa, o microbioma pode atuar modulando a produção de neurotransmissores (influenciando nos níveis de serotonina e dopamina), na maturação e função do sistema nervoso entérico, além de regular o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que está envolvido com a neurogênese. Na via neuroendócrina, o microbioma é essencial para o desenvolvimento e função do eixo HPA, cerne da transmissão neuroendócrina e do sistema de resposta ao estresse. Já na via imune, o microbioma em equilíbrio promove a integridade da barreira intestinal e hematoencefálica, além de regular a maturação e diferenciação de células imunes- macrófagos e células dendríticas, por exemplo (Ros *et al.*, 2021). É importante destacar também que há um *crosstalk* entre as bactérias da microbiota e o sistema imune, permitindo o desenvolvimento da tolerância aos antígenos inofensivos do microbioma (Maiuolo *et al.*, 2021). Estudos realizados em ratos livres de microbiota mostraram uma significativa deficiência do sistema imunológico (Belkaid e Harrison, 2017). Por isso, por mais que os mecanismos de relação da microbiota intestinal e o cérebro ainda não sejam totalmente conhecidos, a existência de um eixo intestino-cérebro tornou-se um dos focos principais da neurociência (Cryan *et al.*, 2019).

Diante disso, a microbiota vem sendo associada ao metabolismo humano, homeostase intestinal, desenvolvimento imunológico (Pedersen *et al.*, 2016) além de ser associada também com processos cerebrais e de comportamento (Mayer *et al.*, 2015 e Morais *et al.*, 2021).

Assim sendo, sabe-se que alterações na microbiota estão relacionadas com uma ampla gama de doenças como doença inflamatória intestinal, doença celíaca, câncer de cólon, além de doenças do neurodesenvolvimento como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Bairro *et al.*, 2022).

Diversos fatores são associados com a alteração da microbiota ao longo da vida, como dieta incorreta, distúrbios do sono, terapia farmacológica (Iebba *et al.*, 2016) e até influências perinatais como o tipo de parto (Mayer *et al.*, 2015).

Em relação à dieta, a modernização leva a consequências negativas, devido

ao maior processamento dos alimentos e mudanças de hábitos alimentares (Ros *et al.*, 2021). Dietas ocidentais, ricas em açúcares e gorduras alteram a microbiota intestinal, levando a um aumento de bactérias do filo Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes (Magnusson *et al.*, 2015). Além disso, a baixa adesão à dieta mediterrânea, baseada em consumo de frutas, vegetais, arroz e peixes tem sido associada com o desenvolvimento de doenças do neurodesenvolvimento (Lange, 2017).

Terapia farmacológica utilizando antibióticos também pode alterar a composição da microbiota intestinal. Essa alteração pode ser tanto positiva, levando a uma modulação do microbioma, atenuando sintomas de doenças (Maiuolo *et al.*, 2021) como negativa, em que vários casos relacionaram a utilização de antibiótico de amplo espectro com o aparecimento de sintomas psicóticos, porém ainda existem evidências clínicas limitadas (Mayer *et al.*, 2015). Estudos observacionais, clínicos e epidemiológicos focados em crianças estão associando a exposição a antibióticos ao aumento do risco de uma gama de doenças como obesidade, diabetes tipo 1 e 2, doenças inflamatórias intestinais, entre outras. Além disso, o uso de antibióticos ao longo da vida, leva a diminuição da biodiversidade da microbiota (Blaser, 2016). No entanto, essa classe farmacológica é de extrema importância para a manutenção da saúde, devendo ser prescrita e utilizada corretamente para promover a cura sem causar danos à saúde do paciente.

O tipo de parto também é um fator muito importante, pois a microbiota do bebê se assemelha ao tipo de composição de microrganismos que ele entrou em contato na hora do nascimento, pois apesar de haver exposição microbiana ainda na fase intra-uterina, a maioria dos microrganismos colonizadores do intestino são adquiridos após o parto (Maiuolo *et al.*, 2021). Bebês nascidos de parto natural diferem em relação aos nascidos de parto cesáreo, pois um entra em contato com a microbiota vaginal e o outro com a microbiota epidérmica, respectivamente (Shao *et al.*, 2019). Além disso, alguns estudos demonstraram maior diversidade de microbiota em bebês de parto normal se comparado aos bebês de parto cesáreo (Yamashiro *et al.*, 2018).

Diante do exposto, várias pesquisas procuram identificar a causa e sintomatologia de uma doença psiquiátrica, para tratar a partir do controle do tipo de população e quantidade de bactérias da microbiota intestinal. Estudos de flexibilidade cognitiva, indicaram que o aumento de bactérias do filo Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes estão relacionados com a diminuição dessa flexibilidade, que pode ser

causada por dietas de alta energia (Magnusson *et al.*, 2015). Desse modo, a compreensão da interação entre o eixo intestino-microbiota-cérebro abrirá novos caminhos para intervenção das doenças, seja pelo diagnóstico ou pelo tratamento precoce.

3.3 Influência do eixo intestino-microbiota cérebro no TDAH

A existência do eixo microbioma-intestino-cérebro, vem sendo explorada por estudos recentes como um fator envolvido em várias doenças neuropsiquiátricas e doenças do neurodesenvolvimento. Os estudos sugerem que a existência dessa influência pode estar relacionada tanto com a etiologia quanto em relação aos sintomas apresentados pelos pacientes, podendo ser tanto um fator de diagnóstico, como de tratamento (Ros *et al.*, 2021).

Uma das bases etiológicas do TDAH está relacionado com a composição da microbiota dos pacientes, desde a gestação até a vida adulta. No que diz respeito à microbiota dos pacientes com TDAH, em relação a diversidade alfa (riqueza de espécies em uma mesma amostra), os resultados dos estudos são muito diferentes, alguns apontam que estão aumentadas nas crianças e adultos com TDAH, outros que estão reduzidos ou até mesmo indiferentes em relação ao grupo controle. Já a diversidade beta (riqueza de espécies em amostras diferentes) na maioria dos estudos está diminuída (Kalenik *et al.* 2021).

Os principais filos observados nos estudos foram Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Fusobacteria (Wang *et al.*, 2022). Porém, os resultados dos estudos diferem significativamente. Os primeiros autores a relatar diferenças na microbiota de adultos jovens com TDAH, trouxeram como resultado o aumento do gênero *Bifidobacterium*. A abundância desse gênero é associada com um aumento da enzima ciclohexadieno desidratase (CDT) envolvida na síntese de um precursor dopaminérgico, mas, curiosamente, foi observado associação negativa entre a maior concentração de CDT e respostas de antecipação de recompensas, dependentes de dopamina, com isso, essa antecipação de recompensa foi relatada como diminuída no TDAH (Aarts *et al.*, 2021). No entanto, em outro estudo, observou-se que a presença de *Bifidobacterium* estava associada a um menor risco de TDAH (Partty *et al.*, 2015).

O gênero *Faecalibacterium* (pertencente ao filo Firmicutes) foi encontrado em

quantidade significativamente reduzida, podendo ser um possível marcador de TDAH (Jiang *et al.*, 2018). Já outro estudo realizado em Taiwan, identificou três espécies como marcadores: *Bacteriodes uniformis*, *Bacteriodes ovatus* e *Sutterella stercoricanis*, pela sua maior quantidade em pacientes com TDAH. Ruminococcus (pertencente ao filo Firmicutes), em alguns estudos foi relacionado à gravidade dos sintomas de TDAH, como ansiedade (Tengeler *et al.*, 2020). Já em outro estudo, houve relação do aumento de Ruminococcus com desatenção (Szopinska-Tokov *et al.*, 2020). Outros fatores como ciclo claro-escuro de 24 horas e melatonina e principalmente a alimentação parecem ter impacto sobre a microbiota do hospedeiro. O número de bactérias, em estudo com camundongos, foi maior durante a fase ativa e a privação do sono foi associada a uma diminuição da diversidade e quantidade dessas bactérias (Ros *et al.*, 2021).

Baseado nessas diferenças entre a microbiota de pacientes com TDAH e pessoas saudáveis, a utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos tem sido estudada quanto a influência na diminuição dos sintomas, como uma possível terapia no TDAH, devido a existência do eixo intestino-microbiota-cérebro.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidade adequada, possuem efeito positivo na saúde do hospedeiro. Os mais utilizados são os do gênero *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. (Marzec *et al.*, 2020).

Os prebióticos são substâncias utilizadas pelos microrganismos como alimento e quando incluídos na alimentação, podem oferecer benefícios para o hospedeiro (Marzec *et al.*, 2020). Um simbiótico é um produto que combina probiótico e prebiótico, em que o componente prebiótico favorece as cepas probióticas (Ros *et al.*, 2021).

Tendo em vista os possíveis mecanismos envolvidos com o desenvolvimento do TDAH, o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas tem sido exploradas, especialmente o uso de suplementação para modulação intestinal, que são livres de efeitos colaterais e tem potencial para promover uma melhora dos sintomas.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento e tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura para elaboração de um estudo do tipo descritivo sobre a utilização de probióticos e simbióticos em pessoas com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A revisão foi elaborada de acordo com as etapas seguintes:

- a) Escolha e definição da questão norteadora;
- b) Averiguação de produção científica que atenda a questão norteadora, conforme critérios de inclusão e exclusão;
- c) Coleta de dados;
- d) Análise dos dados;
- e) Esclarecimento dos dados e apresentação da revisão.

4.2 Questão norteadora

O presente trabalho tem por finalidade atender a seguinte questão norteadora: *“Qual a influência da suplementação de probióticos e simbióticos na sintomatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)?”*

4.3 Material de estudo

Foram utilizados artigos de pesquisa publicados nos últimos 10 anos (de janeiro de 2013 até junho de 2023) e disponibilizados na íntegra, obtidos através de pesquisa eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed, SpringerLink, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct e Cochrane Library.

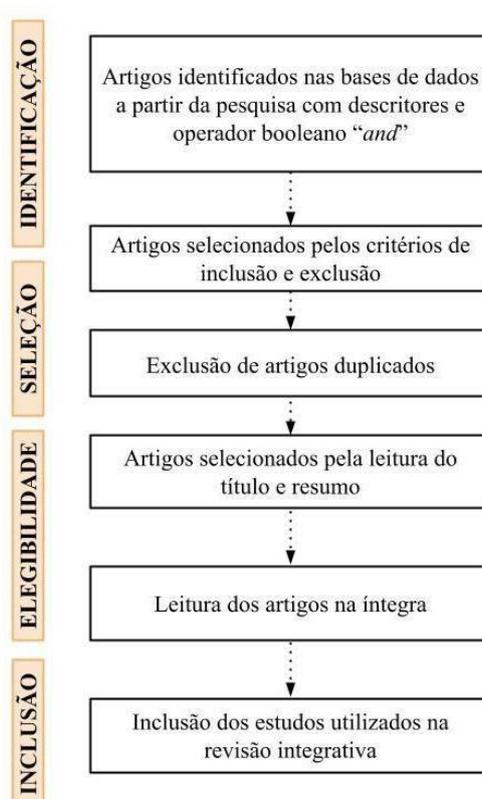
4.4 Metodologia para análise de revisão de literatura

Este trabalho foi realizado utilizando metodologia para revisão de literatura do tipo integrativa, que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e conclusões

gerais a respeito de um tema específico (Mendes *et al.*, 2008). O método utilizado para seleção de artigos se baseou na metodologia proposta para revisões sistemáticas através do uso do Fluxograma PRISMA – 2020 - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Paje *et al.*, 2021)

Para consultar nas bases de dados, foram usados descritores obtidos através da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) contidos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores consultados foram “*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*”, “*Probiotics*”, “*Symbiotic*”, “*Gastrointestinal Microbiome*”, “*Microbiota*” com uso de operador booleano “AND” entre os descritores. Os descritores utilizados atendem a textos nas línguas português, inglês e espanhol. A pesquisa foi realizada no período de junho a setembro de 2023.

Figura 1. Fluxograma baseado na metodologia PRISMA para revisão de literatura



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Foram aplicados filtros iniciais como período de publicação, idioma, tipo de publicação e disponibilidade gratuita para a identificação dos artigos iniciais nas

bases de dados. Os artigos foram então selecionados inicialmente através da leitura do título e resumo, e nesta triagem excluídos do número inicial os artigos duplicados e que não atendiam aos critérios de inclusão (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios de inclusão e exclusão aplicados na seleção e elegibilidade de artigos em bases de dados eletrônicas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Artigos de pesquisa publicados a partir de 2010.	Artigos de revisão, Mini reviews, Carta ao editor, Capítulos de livros, Resumos de congresso, Editoriais e congêneres.
Disponibilidade na íntegra gratuitamente.	Artigos que englobam apenas outros transtornos mentais
Publicações das línguas: inglês, português, espanhol.	Trabalhos realizados em modelos animais ou <i>in vitro</i>
Trabalhos apenas com humanos.	Com uso apenas de pré-bióticos ou outros suplementos alimentares
Façam referência ao uso de suplementos de probióticos ou simbióticos.	Suplementação inferior a 8 semanas
Apresentassem dados sobre efeitos comportamentais.	

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

*EXCLUÍ O CRITÉRIO DE INCLUSÃO “Artigos do tipo ensaio clínico com placebo em pessoas com diagnóstico de TDAH.”

Após essa seleção, as publicações foram lidas na íntegra aplicando-se os critérios de exclusão para a obtenção dos estudos que atendessem aos objetivos desta revisão. Foram então eleitos ao final, os estudos que após aplicação de critérios de inclusão e exclusão respondessem à questão norteadora.

Foram coletados dados sobre o número de trabalhos inicialmente relacionados em cada base de dados e o número de exclusões a cada etapa do processo de seleção.

4.5 Coleta e análise de dados

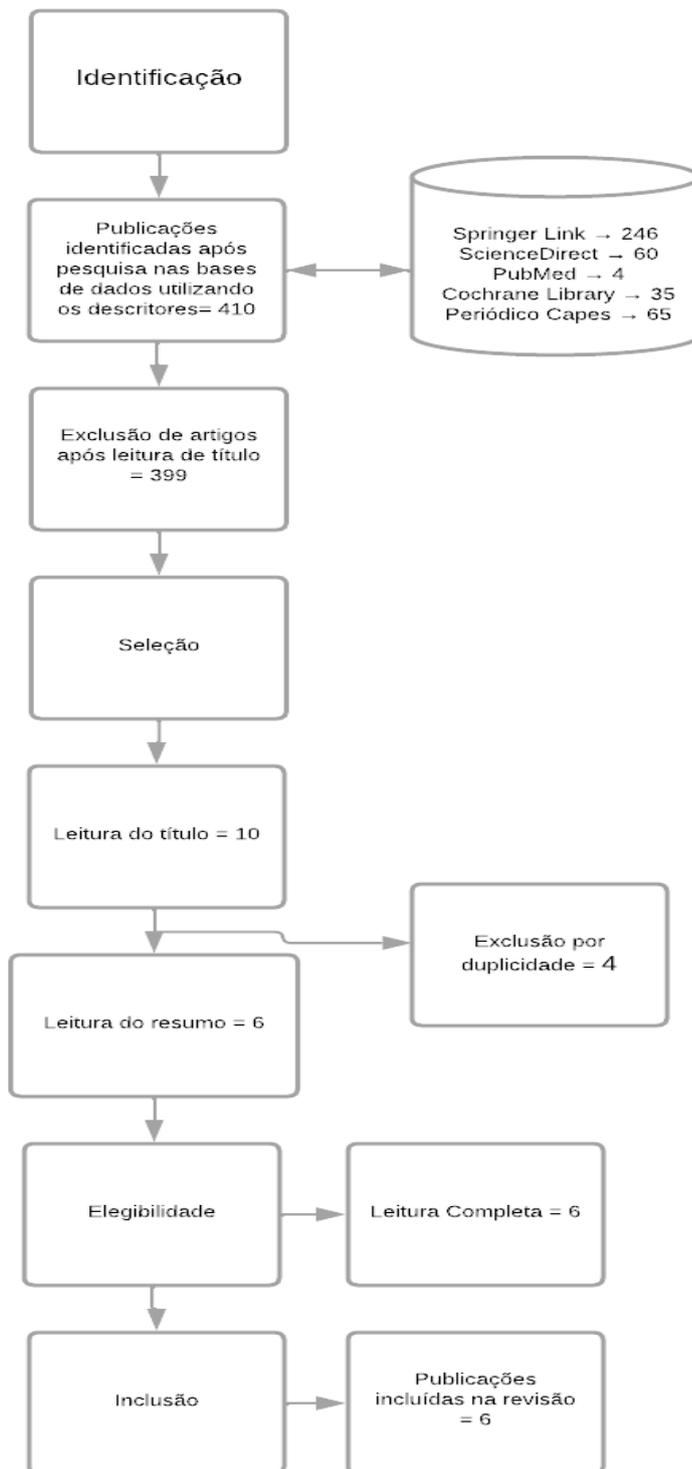
Foram obtidos dados relacionados ao tipo de estudo, objetivo geral, público e amostra de estudo, cepas utilizadas na suplementação, tipo e tempo de intervenções terapêuticas, metodologias para diagnóstico dos resultados obtidos quanto a sintomatologia do TDAH, além de possíveis interferentes dos estudos, em adição de

outros dados como concomitância a tratamento farmacológico e uso de outros suplemento associados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através do cruzamento dos descritores, foram obtidos 410 artigos inicialmente. Para o refinamento do resultado, utilizou-se o fluxograma para seleção e elegibilidade dos trabalhos apresentado na Figura 2. Ao final, foram eleitas 6 publicações que atenderam aos critérios de inclusão e objetivos da revisão estabelecidos.

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção eletrônica nas bases de dados para obtenção de artigos para revisão integrativa



Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

A seleção final foi composta por artigos publicados em diferentes bases de dados, as publicações se concentraram entre os anos de 2020 a 2023, e apenas um no ano de 2015. As pesquisas foram realizadas em diversos países, com destaque

para mais estudos em países europeus (n=6). Todos os artigos elegidos estão no idioma inglês e são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Informações gerais sobre os artigos incluídos na revisão integrativa, tipo de estudo e objetivo principal (n=6).

	Ano de publicação	Periódico	Local de pesquisa	Tipo de estudo	Objetivo	Autor
1	2015	<i>Pediatric Research</i>	Finlândia	Estudo prospectivo em andamento randomizado, controlado por placebo	Testar o envolvimento hipotético do eixo do cérebro-intestino na manifestação de TDAH.	Partty <i>et al.</i>
2	2020	<i>Journal Frontiers in Psychiatry</i>	Eslovênia	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Investigar o possível efeito do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC53103 (LGG) na sintomatologia do TDAH, na qualidade de vida relacionada à saúde e nos níveis séricos de citocinas pró e anti-inflamatórias em crianças e adolescentes com TDAH sem uso de medicamentos.	Kumperscak <i>et al.</i>
3	2020	<i>Brain, Behaviour and Immunity</i>	Suécia	Estudo randomizado, controlado e duplo-cego	Determinar se formula simbiótica (Synbiotic 2000) composto por três bactérias anti-inflamatórias do ácido láctico e quatro fibras anti-inflamatórias tem efeito no TDAH, sintomas autistas co-mórbidos e funcionamento diário em pacientes com diagnóstico de TDAH.	Yang <i>et al.</i>
4	2022	<i>Pilot and Feasibility Studies</i>	Inglaterra	Estudo de viabilidade não randomizado	Avaliar a viabilidade de uma intervenção dietética direcionada ao microbioma para apoiar o desenvolvimento de um futuro ensaio clínico randomizado (RCT)	Lawrence <i>et al.</i>
5	2022	<i>Journal of Personalized Medicine</i>	Taiwan	Ensaio clínico aberto e de braço único	Examinar se a suplementação de <i>Bifidobacterium bifidum</i> (Bf-688) poderia melhorar os sintomas clínicos do TDAH e facilitar o ganho de peso saudável. Além disso, foi avaliado se essa suplementação mudaria a composição do microbioma intestinal e se qualquer alteração duraria mais que 4 semanas após descontinuação do Bf-688.	Wang <i>et al.</i>
6	2023	<i>Nutrients</i>	Suécia	Estudo prospectivo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Explorar os efeitos do simbiótico 2000 nas concentrações dos marcadores de atividades imunológicas plasmáticas e ácidos graxos de cadeia curta no TDAH.	Yang <i>et al.</i>

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

Cinco artigos são de estudos do tipo randomizado e controlado por placebo, um trata-se de um estudo de viabilidade não randomizado e, por último, há um ensaio clínico aberto e de braço único. Desses, três realizaram os estudos com administração de probióticos, três realizaram os estudos com administração de

simbiótico e um estudo fez a intervenção com kefir (alimento considerado probiótico) combinado a uma alteração na dieta dos participantes. Todos os trabalhos tiveram como objetivo relacionar a administração da suplementação a repercussões sobre o comportamento dos participantes diagnosticados com TDAH, ou seja, utilizando a modulação intestinal com provável uso terapêutico, considerando a produção científica recente que relaciona a interconexão do eixo intestino-microbioma-cérebro.

Diante do crescente interesse dos estudos sobre a influência da microbiota no desenvolvimento e função cerebral, alguns estudos estão avaliando se a manipulação da população bacteriana intestinal pode levar a uma melhora dos sintomas nos indivíduos com TDAH. De forma geral, as intervenções encontradas são realizadas usando simbióticos ou cepas probióticas isoladas de um microrganismo específico.

Todos os artigos abordam a suplementação com probióticos ou simbióticos como estratégia inovadora para o tratamento do TDAH, pois, assim como para várias doenças do neurodesenvolvimento, é interessante que o tratamento seja multimodal e consiga abranger os vários aspectos da vida do indivíduo. Além disso, os pacientes que fazem uso do medicamento de escolha - Metilfenidato -, relatam frequentemente efeitos colaterais negativos e a não adesão ao tratamento é considerada alta. O Quadro 3 apresenta os principais resultados dos estudos selecionados para essa revisão.

Quadro 3. Principais resultados da influência do uso de probióticos e simbióticos sobre os sintomas do TDAH.

População	Cepas	Intervenção	Métodos	Resultados no Comportamento e Parâmetros Bioquímicos	Resultados Microbiota	Referências
75 bebês de 6 meses acompanhados até os 13 anos	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<p>- Uma dose (1×10^{10} UFC) de <i>L. rhamnosus</i> GG (n=40) ou placebo (n=35): diariamente por 4 semanas antes do parto</p> <p>- Após o parto: administrado às crianças ou continuamente às mães, se amamentando, por 6 meses</p>	<p>Análise da composição da microbiota durante 3 semanas e aos 3, 6, 12, 18, 24 meses e aos 13 anos de idade através da coleta de amostras fecais (DNA por PCR quantitativo e contagem de células bacterianas -método de FISH).</p> <p>Avaliação dos comportamentos precoces (7ª a 12ª sem.) – pais registraram os padrões de comportamento de seus bebês.</p> <p>Diagnóstico clínico de TDAH e SA foi feito por um psiquiatra infantil experiente ou neurologista usando CID-10.</p>	<p>Dos 75 participantes que concluíram o estudo, 5 crianças foram diagnosticadas com TDAH.</p> <p>As 5 crianças diagnosticadas com TDAH pertenciam ao grupo placebo, no grupo probiótico não houve nenhuma.</p>	<p>- <i>Bifidobacterium longum</i> - presente em menor quantidade entre crianças com distúrbios psiquiátricos (aos 3 e 6 meses).</p> <p>- Bacteroides e <i>Lactobacillus</i> - Enterococcus - presente em menor quantidade entre crianças com TDAH (aos 18 meses).</p> <p>- <i>Clostridium histolyticum</i> - Enterococcus - presente em menor quantidade entre crianças com TDAH. (aos 24 meses).</p> <p>Aos 13 anos, não houve diferenças estatisticamente significativas na composição da microbiota intestinal, analisada entre crianças com ou sem distúrbios neuropsiquiátricos.</p>	Partty et al., 2015
32 crianças e adolescentes com idade entre 4 e 17 anos com diagnóstico de TDAH sem uso de farmacoterapia	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> .	<p>Os indivíduos foram randomizados cegamente em dois grupos: placebo e probiótico.</p> <p>Ingestão de uma cápsula uma vez ao dia por um período de 3 meses:</p> <p>- Grupo probiótico: <i>L. rhamnosus</i> GG (1×10^{10} UFC) e excipientes (n=18);</p> <p>- Grupo placebo (n=14) o procedimento era o mesmo, contendo apenas os excipientes componentes da cápsula menos a cepa.</p>	<p>- Análise da sintomatologia do TDAH e da qualidade de vida relacionada a saúde por meio de autorrelato e questionários dirigidos aos pais e professores.</p> <p>- Analisado a quantidade de citocinas pró e anti-inflamatórias séricas.</p> <p>Os pacientes foram avaliados duas vezes: na consulta inicial e após 3 meses.</p>	<p>Sintomatologia do TDAH e da qualidade de vida: <u>no autorrelato</u>, o grupo probiótico apresentou uma melhora estatisticamente significativa, mas não no grupo placebo. No <u>Relatório dos pais</u>, relataram melhora estatisticamente significativa no grupo placebo, mas não significativa no grupo probiótico.</p> <p>Escala de avaliação do TDAH: houve melhora estatisticamente significativa observada pelos pais em ambos os grupos.</p> <p>Níveis de citocinas: houve uma diminuição estatisticamente significativa no grupo probiótico em relação</p>	Não avaliado	Kumperscak et al., 2020

				<p>aos níveis séricos de IL-6, IL-12 e TNF-α (pró-inflamatórias). No grupo placebo, redução de IL-6.</p> <p>Entre as citocinas anti-inflamatórias, os níveis séricos de IL-10 foram significativamente menores no grupo probiótico após 3 meses de tratamento, e não houve mudança significativa no grupo placebo.</p>	
<p>Pacientes com idade entre 5 e 55 anos, diagnosticados com TDAH, e com tratamento farmacológico estável.</p>	<p><i>Synbiotic 2000</i> - 4x10¹¹ UFC por dose de <i>Pediococcus pentosaceus</i> 5-33:3/16:1 <i>Lactobacillus casei ssp paracasei</i> F19, <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362.</p> <p><i>Prebióticos:</i> fibras betaglucana, inulina, pectina e amido resistente.</p>	<p>Grupo experimental: Um sachê do simbiótico uma vez ao dia, durante 9 semanas.</p> <p>Grupo placebo: sachê contendo maltodextrina.</p> <p>Avaliação no início do estudo e 2 semanas após a última ingestão do tratamento</p>	<p>- Avaliação dos sintomas do TDAH por meio de questionários que eram compostos por escalas para avaliação de desatenção e hiperatividade / impulsividade e uso de Escala de dificuldades na Regulação Emocional.</p> <p>- Questionário para avaliar a frequência alimentar (4 semanas retrospectiva).</p> <p>- Níveis plasmáticos de PCR e sVCAM (indicadores de inflamação) através de imunoensaio sanduíche.</p>	<p>Sintomas gerais de TDAH: redução no total de sintomas semelhante entre o grupo placebo e grupo controle.</p> <p>Subescala de desatenção: redução da desatenção ao longo do tempo para todos os participantes, nenhuma diferença entre controle e placebo.</p> <p>Subescala hiperatividade / impulsividade: redução ao longo do tempo para todos os participantes, nenhuma diferença entre controle e placebo. No entanto, os tratados com o simbiótico melhoraram mais do que aqueles tratados com placebo nas subescalas clareza, objetivos, estratégias e não aceitação.</p> <p>Identificados níveis elevados de sVCAM, enquanto PCR estava normal em pacientes com TDAH comparados aos controles.</p> <p>Melhora na regulação emocional para grupo</p>	<p>Não avaliado</p> <p>Skott et al., 2020</p>

				experimental.		
9 crianças com idade entre 8-13 anos diagnosticadas com TDAH.	<p>Kefir de leite composto por: <i>Leuconostoc</i>, <i>Lactococcus</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> e o exopolissacarídeo kefiran.</p> <p>Kefir de coco (para uma criança intolerante a laticínios) composto por: <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus paracasei</i>, <i>Lactobacillus Bifidobacterium</i>, <i>Saccharomyces cerevisiae</i></p> <p>Estima-se que tanto o kefir de leite quanto o kefir de coco continham aproximadamente 50 bilhões de bactérias vivas em 125ml.</p>	<p>Aliar a intervenção dietética proposta pelo estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingestão de pelo menos sete porções de diferentes vegetais todos os dias, alimentação diária ocorrer dentro de uma janela de 12 horas e refeição da manhã rica em proteínas, além da redução de açúcares e adoçantes - Associado com o consumo de 125 ml de kefir todos os dias. <p>A intervenção durou 6 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A adesão à dieta medida através de um diário escrito pelos pais, sobre quais aspectos da dieta seu filho cumpria. - A facilidade e dificuldade de adesão à dieta também foi medida por meio de questionários on-line, preenchidos pelos pais. - Escala de aceitabilidade também foi aplicada e preenchida pelos pais. - Questionário aplicado ao final do estudo que explorava as mudanças percebidas pelos pais sobre comportamento, humor, sono e função intestinal das crianças. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sono: dois pais relataram melhorias. - Função intestinal, os pais relataram um impacto positivo da intervenção, com apenas um dos pais relatando um resultado potencialmente negativo (flatulência). - Os pais relataram mudanças negativas em relação ao comportamento e humor – com alguns relatando mudanças positivas e negativas dentro da mesma categoria. 	Não avaliado	Lawrence et al., 2022

<p>30 crianças com idade entre 4 e 16 anos (80% do sexo masculino), diagnosticadas com TDAH e nenhum histórico anterior de uso de qualquer tratamento médico para TDAH.</p>	<p><i>Bifidobacterium bifidum</i> (Bf-688)</p>	<p>Um sachê (dose de 5×10^9 de <i>B. bifidum</i>) pela manhã e à noite por 8 semanas.</p>	<p>Na linha de base, 2ª, 4ª e 8ª semanas para cada indivíduo, os sintomas de TDAH foram avaliados usando o Formulário para pais –que media os sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade</p> <p>- Medidos a altura e o peso</p> <p>- Foram coletadas amostras de fezes no início e na 8ª semana para exame da microbiota intestinal.</p> <p>Para investigar se a composição da microbiota intestinal mudou após a descontinuação do Bf-688 durante quatro semanas, os pacientes também foram encorajados a fornecer amostras fecais na semana 12.</p> <p>Em relação à microbiota intestinal, o número de espécies observadas foi avaliado utilizando uma curva de rarefação para confirmar a adequação de cada amostra.</p>	<p>Durante as 8 semanas, os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade pareceram melhorar significativamente na 4ª e 8ª semana.</p> <p>O peso corporal aumentou significativamente tanto na 4ª como na 8ª semana, e o IMC aumentou na 8ª semana de tratamento.</p>	<p>A suplementação com Bf-688 aumentou consideravelmente a composição da microbiota intestinal.</p> <p>Os principais filos observados na semana 8 e semana 12 foram: <i>Actinobacteria</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i>, <i>Proteobactérias</i> e <i>Fusobacteria</i>.</p> <p>Do início até a semana 8 do estudo a proporção <i>Firmicutes</i> para <i>Bacteroidetes</i> (relação F/B), um biomarcador microbiano relevante de TDAH, diminuiu significativamente.</p> <p>A suplementação de 8 semanas reduziu a abundância de <i>B. ovatus</i>.</p> <p>Após a descontinuação por 4 semanas do Bf-688, <i>Bacteroidetes</i> diminuiu significativamente, enquanto <i>Shigella</i> aumentou</p>	<p>Wang et al., 2022</p>
<p>Pacientes com idade entre 5 e 55 anos, diagnosticados com TDAH, e com tratamento farmacológico estável. Não estavam em tratamento com antibióticos e não tinham diagnóstico de doenças gastrointestinais (exceto síndrome do intestino</p>	<p>Synbiotic 2000 Forte 400 contendo 100 bilhões de: <i>Pediococcus pentosaceus</i> 5-33:3, <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> 19, <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 e <i>Leuconostoc Mesenteroides</i> 77:11.</p> <p>Fibras Prébióticas: β-glucana, inulina, pectina e amido resistente (2,5 g de cada uma).</p> <p>Placebo:</p>	<p>Um sachê do simbiótico ou placebo uma vez ao dia por 9 semanas.</p> <p>Os grupos tratados se dividiam em crianças (n=49) e adultos (n=105)</p>	<p>Os marcadores de atividade imunológica plasmáticos foram avaliados a partir da coleta de sangue periférico e medidos através da plataforma <i>Meso Scale Discovery</i> (MSD).</p> <p>Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) foram analisados em plasma por cromatografia líquida-espectrometria de massa.</p>	<p>As crianças tratadas com o simbiótico tiveram uma redução significativa dos níveis de IL-12, IL-23p40, sICAM-1 e TGF-β3 do início até o acompanhamento de 9 semanas enquanto os tratados com placebo não apresentaram nenhuma alteração do sistema imunológico.</p> <p>Entre os adultos, tantos os participantes do grupo placebo quanto do grupo controle apresentaram redução dos níveis de sICAM e sVCAM em 9 semanas.</p> <p>O grupo placebo apresentou</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>Yang et al. 2023</p>

<p>irritável), diabetes doença celíaca.</p>	<p>ou maltodextrina</p>			<p>diminuição de TGF-β2 e TGF-β3.</p> <p>Os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-12/IL-23p40 foram reduzidos em crianças tratadas com simbiótico em comparação com placebo.</p> <p>As crianças que estavam em tratamento farmacológico para o TDAH apresentaram níveis elevados de IL-12/IL-23p40 e IL-2Rα e redução dos níveis de AGCC.</p> <p>O tratamento com simbiótico levou a uma diminuição de IL-12/IL-23p40 e uma redução sugestiva nos níveis de sICAM em comparação com placebo.</p> <p>Em crianças sem tratamento para o TDAH, o simbiótico reduziu sugestivamente os níveis de IL-2Rα.</p> <p>Sobre os níveis basais de ácidos graxos de cadeia curta, os ácidos fórmico, propiônico, acético e butírico encontraram-se em baixas quantidades em adultos com TDAH em comparação a controles familiares adultos.</p> <p>No entanto, o ácido acético foi maior em adultos com TDAH quando comparados a controles não familiarizados.</p> <p>Comparando crianças e adultos com TDAH, as crianças apresentaram baixos níveis de ácido fórmico, acético e propiônico, indicando um perfil diferente de AGCC no plasma.</p>		
---	-----------------------------	--	--	---	--	--

				<p>Durante e após o tratamento com o simbiótico, não foram notadas alterações significativas de AGCC pelo tratamento, nem no grupo controle, nem no grupo placebo.</p>		
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Elaborada pela autora, 2023. SA= Síndrome de Asperger; AGCC = Ácido Graxo de Cadeia Curta; sICAM = Molécula de adesão intercelular solúvel 1; sVCAM = Molécula de adesão vascular solúvel 1; TGF- β 2/TGF- β 3 = Fator de crescimento transformador β 2 e β 3; IL=interleucina; IMC=índice de massa corporal

Os artigos abordam a relação intestino-microbiota-cérebro na diminuição dos sintomas clínicos do TDAH de maneiras bem distintas. Os 6 estudos apresentaram resultados em relação aos aspectos comportamentais pós suplementação, em que todos apresentaram mudanças em pelo menos um aspecto avaliado. Apenas 2 estudos avaliaram de fato tanto o efeito comportamental, como também avaliaram possíveis mudanças na microbiota intestinal dos participantes. Outros parâmetros secundários ainda foram avaliados, como parâmetros bioquímicos e imunológicos, dieta, IMC e ganho de peso, função intestinal e frequência alimentar.

Partty *et al.* (2015) realizaram um estudo em gestantes, 4 semanas antes do parto e durante 24 meses após o parto, utilizando uma cepa específica de *Lactobacillus rhamnosus* GG, construindo uma modulação da microbiota das crianças para avaliar o impacto da suplementação no possível desenvolvimento do TDAH. Além do acompanhamento durante os primeiros 2 anos de vida, as crianças foram avaliadas aos 13 anos de idade para comparar como estudo repercutiu sobre a composição da microbiota e o surgimento do TDAH. Ao avaliar a composição da microbiota dos participantes aos 13 anos de idade, não houve diferença significativa entre a composição, mas durante a suplementação nos primeiros 2 anos de vida, quando os participantes estavam fazendo a suplementação, houve uma diferença significativa entre as microbiotas. Apesar de ser um estudo longo, o número de participantes é pequeno, pois os 75 participantes foram divididos em 2 grupos de aproximadamente 38 participantes cada. Dada a prevalência mundial do TDAH em crianças, 5%, esse número de participantes pode ser considerado insuficiente para obtenção de um resultado representativo significativo.

A cepa de *Lactobacillus rhamnosus* está associada a modificações benéficas do TGI, podendo levar à uma melhora da composição da microbiota por meio de mecanismos como a competição por nutrientes, produção de substratos de crescimento ou inibição e, ainda, modulação da imunidade intestinal. Além disso, essas cepas melhoram a integridade da barreira intestinal, resultando na manutenção da tolerância imunológica (Moraes *et al.*, 2014), junto a isso, a cepa está relacionada a regulação do sistema GABAérgico central, que está associado a distúrbios psiquiátricos (Bravo *et al.*, 2011). O uso da cepa de *Lactobacillus rhamnosus* em gestantes é considerado seguro e pode inclusive, reduzir o risco de diabetes gestacional (Moraes *et al.*, 2014).

Os estudos apoiam o uso de probióticos para a melhora do desempenho

cognitivo, pois esses impactam diretamente na microbiota intestinal (Morales *et al.*, 2019) e estudos pré-clínicos com suplementação de *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) mostraram que a suplementação levou à uma melhora dos comportamentos de estresse e melhora do desempenho cognitivo devido a produção de substâncias neuroquímicas, como aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que se conectam ao cérebro por meio do nervo vago (Thangaleela *et al.*, 2022).

Além disso, outros estudos realizados utilizando diversos microorganismos, como *Bifidobacterium breve* (*B. breve*), *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*), *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* (*L. helveticus*), *L. rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), *Lactobacillus sporogenes* (*L. sporogenes*), *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*), *Lactobacillus delbrueckii* (*L. delbrueckii*), *L. casei*, *L. salivarius* e *Lactobacillus paracasei* (*L. paracasei*) apontaram para um impacto positivo significativo na neurotransmissão e nas funções do Sistema Nervoso Central (SNC) e nos estados emocionais relacionados aos transtornos mentais (Hsiao *et al.*, 2013).

Dos outros 6 artigos, os adultos foram incluídos em 3 estudos (em um deles era o único grupo) e as crianças estavam em 6 dos 7 artigos selecionados. Em 3 estudos a intervenção foi feita com o uso de formulações de simbióticos, 3 realizaram a intervenção com cepas isoladas de *Lactobacillus rhamnosus* (2) e *Bifidobacterium bifidum* (1) e apenas 1 utilizou a bebida kefir composta por *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces cerevisiae*. O tempo de intervenção também variou consideravelmente entre os estudos, de uma intervenção mais longa que durou 6 meses a uma média de 9 semanas nos demais.

Em relação a influencia sobre o comportamento, 4 estudos avaliaram o impacto da intervenção por meio de questionários. Houve diferenças entre os grupos controle e placebo em 3 trabalhos, em que apenas no estudo de Wang *et al.* (2022) demonstrou que suplementação com *B. bifidum* por apenas 8 semanas pareceu melhorar significativamente os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Uma característica em comum a esses trabalhos é que todos utilizaram formulações probióticas (Kumperscak *et al.*, 2020; Lurence *et al.*, 2022; e Wang *et al.*, 2023). Nos trabalhos com uso combinado de pró e pré-bióticos na formulação de simbióticos não foram observadas alterações positivas comportamentais significativas entre os grupos avaliados. Vale salientar que os

questionários, na maioria dos estudos, eram respondidos pelos pais, através da percepção de mudança que eles tinham sobre seus filhos, o que pode tornar esse meio de avaliação subjetivo.

Em relação a avaliação da microbiota, apenas 2 dos estudos observaram os efeitos da suplementação na modulação da composição intestinal. Wang *et al.* (2022) observaram efeitos positivos sobre os marcadores de microbiota para TDAH (relação F/B) a partir da administração de *Bifidobacterium bifidum* (*B. Bifidum*). Esse estudo foi o mais completo no que diz respeito a avaliar a influência da suplementação de probióticos na diminuição dos sintomas clínicos do TDAH, pois ele apresentou resultados dessa intervenção tanto na composição da microbiota quanto sobre o comportamento.

A espécie *B. Bifidum* tem sido associada à diversos efeitos positivos a saúde. Um estudo demonstrou que um probiótico composto por *B. bifidum* e espécies de *Lactobacillus* melhorou a função cognitiva e o dano neural em pacientes com doença de Parkinson (DP) (Nosrani *et al.*, 2021). A cepa também está associada a maior produção de GABA (principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central), em pacientes com TDAH, que pode estar ligado a melhora dos sintomas de falta de atenção e aumento do autocontrole (Yunes *et al.*, 2016). A cepa *B. bifidum* associada com outras espécies também aumentou a memória de trabalho e as funções cerebrais relacionadas ao estresse (Papaline *et al.*, 2018).

Os seis filos principais da microbiota intestinal são Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia e Fusobacteria, com Bacteroidetes e Firmicutes como os dominantes (Ros *et al.*, 2021) chegando a constituir cerca de 90% dos micróbios intestinais (Khanna *et al.*, 2022). A proporção Firmicutes/Bacteroidetes, tem sido considerado um biomarcador microbiano importante para o TDAH (Wang *et al.*, 2022). Uma maior proporção de Firmicutes para Bacteroidetes também foi relatada em casos graves de TEA comparado com quadros leves de autismo (Ahmed *et al.*, 2020). No entanto, essa proporção inadequada pode ser revertida com uso de probióticos, como comprovado no estudo que usou a cepa de *B. bifidum*, levando a uma diminuição significativa da proporção F/B (Wang *et al.*, 2022). Em um estudo com pacientes com TEA o uso de probiótico também levou a uma diminuição significativa de Firmicutes, levando a uma proporção F/B adequada comparado com controles saudáveis (Kwak *et al.*, 2023).

Um fato interessante que pode se destacar é que o estudo de Wang *et al.* (2022) foi realizado em Taiwan, continente asiático, e os demais realizados no continente Europeu, que possuem dietas completamente distintas e pode ser uma variável não avaliada que pode interferir resultados apresentados para composição de microbiota intestinal. A heterogeneidade dos grupos também pode ser um fator importante a ser considerado, pois os grupos variam bastante em número e idade dos participantes, podendo refletir na dificuldade de conclusão dos resultados.

A dieta, como sendo um dos fatores modificáveis mais eficaz, tem um papel fundamental nos sintomas neurológicos e comportamentais (Bloch MH, Qawasmi A. 2011). Alguns estudos já comprovaram que a dieta ocidental, característica dos países europeus, que é composta principalmente por produtos de confeitaria, carne vermelha, grãos refinados, carnes processadas, batatas fritas e salgadinhos estava relacionado ao risco aumentado de TDAH em 1,92 vezes (Shareghfarid *et al.*, 2019). Paralelamente, a ingestão de peixe branco, carne branca, além de variedades de nutrientes como zinco, cobre, magnésio, ferro foi associado a um efeito benéfico no tratamento e prevenção do TDAH em crianças chinesas (Zhou *et al.*, 2016).

No estudo de Lawrence *et al.* (2022), com uso de bebida probiótica de kefir, também utilizou intervenções na dieta com a finalidade de modular a melhor composição da microbiota, e neste caso, foi identificado melhoria no sono, função intestinal e humor. Pesquisas demonstraram que a alteração da microbiota pode ocorrer em questão de dias pela alteração na dieta e, com isso, as intervenções dietéticas vem ganhando importante espaço como terapia não farmacológica do TDAH. As principais alterações incluem adição de fibras alimentares e fontes de polifenóis que fornecem combustível para as bactérias comensais no intestino, além de aumentar a diversidade do microbioma (Yang *et al.*, 2023), frutas e verduras e eliminação de corantes artificiais, que vêm sendo fortemente associado aos sintomas de hiperatividade (Lawrence *et al.*, 2022).

Em 3 trabalhos foi avaliada a influência da suplementação sobre os principais marcadores inflamatórios. Os marcadores avaliados foram os níveis séricos de IL-6, IL-12 e TNF- α que são citocinas pró-inflamatórias, sVCAM e sICAM que são moléculas de adesão vascular, responsáveis pela ligação dos linfócitos e monócitos às células endoteliais, e proteína C-reativa (PCR) que é uma proteína relacionada à inflamação. Ficou evidenciado a tendência a presença desses marcadores aumentados nos grupos TDAH e efeito de redução significativa em caso de

suplementação com probiótico (Kumperscak et al, 2020) e com simbióticos há redução de citocinas pró-inflamatórias, mas pouco efeito sobre PCR.

Níveis mais elevados de citocinas periféricas pró-inflamatórias foram encontrados em pacientes com transtorno de humor. A inflamação está bidirecionalmente ligada ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que é um sistema de resposta ao estresse. Um mau funcionamento do eixo HPA reduz as ações fisiológicas de imunossupressão e antiinflamatórias, facilitando o estado pró-inflamatório (Saccaro et al., 2021).

Os trilhões de microorganismos que habitam o intestino, incluindo bactérias, vírus, arqueias e fungos possuem um papel fundamental na saúde humana e estudos recentes demonstraram efeitos desses microorganismos em órgãos distais, como o cérebro (Liu et al., 2023). O nervo vago (NV) fornece sinais eletrônicos do corpo para o cérebro através das fibras sensoriais, essa conexão administra a função do TGI através dos metabolitos dos microorganismos intestinais, ou seja, o microbioma intestinal tem a capacidade de modular as respostas emocionais e comportamentais do hospedeiro (Kwak et al., 2023), pois o NV está envolvido em funções como controle do humor, resposta imunológica e funções do TGI através da permeabilidade intestinal e influencia o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Barbosa et al., 2020).

Esses efeitos podem ser tanto positivos, quanto negativos, dependendo do tipo de microorganismo que compõe essa microbiota. De forma geral, o uso de probióticos leva à um ajuste da comunidade microbiana, que pode aumentar a síntese de hormônios e neurotransmissores, por exemplo: as espécies de *Lactobacillus* produzem acetilcolina e GABA e espécies de *Bacilos* produzem norepinefrina e dopamina (Galland, 2014). Além disso, outras cepas bacterianas (*Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*, *L. lactis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus plantarum*) produzem serotonina (O'Mahony et al., 2015).

Devido a capacidade de influência da microbiota em órgãos como o cérebro, por exemplo, estudos das características gerais e maneira de modulação vem sendo realizados a fim de desenvolver possíveis marcadores e/ou maneira eficazes de tratamento pela alteração dessa microbiota em pacientes que apresentam distúrbios do neurodesenvolvimento.

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o Transtorno do espectro autista (TEA) são os distúrbios do neurodesenvolvimento mais comuns

detectados em crianças. Eles têm prevalência, respectivamente, de 5% e 1% da população mundial. Ambos afetam com mais frequência as crianças do sexo masculino e levam a problemas como falta de atenção, dificuldade de comunicação entre pares, impulsividade e vários graus de hiperatividade, que causam importantes problemas comportamentais, acadêmicos, emocionais e adaptativos na escola, em casa e em outros ambientes. Apesar disso, ainda existe pouco conhecimento sobre a relação entre TEA e TDAH e alguns estudos trazem que as mesmas áreas genéticas podem ser influenciadas pela comorbidade autismo e TDAH (Okyar; Gorker, 2020).

Além das características comportamentais comuns, vias biológicas compartilhadas e ligações neuroanatômicas entre esses transtornos foram relatadas e sintomas de desatenção e hiperatividade são frequentes em crianças com síndrome de Asperger (SA) - um estado do espectro autista, caracterizada por comportamento estereotipado e interação social deficiente e habilidades de comunicação (Hossain *et al.*, 2020).

Vários estudos associam a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento como TEA, TDAH e transtorno depressivo maior (TDM) com as diferenças na microbiota intestinal (Binkowska, A; Hossain, M; Okyar, E; Nikolova, V; Solysova, M). Em relação ao TEA, os estudos trazem uma possível relação entre o transtorno e uma maior proporção de Firmicutes/Bacteroidetes em pacientes com comparação ao controle saudável (Binkowska, A; Solysova, M). Além disso, há uma abundância relativa da espécie *Clostridia* e uma disbiose no número de filos de Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria e Verrucomicrobia (Binkowska *et al.*, 2022). Os gêneros *Discador* e *Fasolarctobactéria* foram encontrados reduzidos em pacientes com TEA na maioria dos casos relatados (Solysova *et al.*, 2022).

O TDM está sendo associado positivamente com um aumento da diversidade alfa, aumento do gênero *Alistipes* associado à inflamação e aumento da *Oscillibacter* além de uma diminuição na abundância relativa de Bacteroidetes, uma alteração na proporção Firmicutes/Bacteroidetes e crescimento da abundância relativa de *Lactobacillus* (Binkowska *et al.*, 2022). O gênero *Eggerthella* também foi encontrado em abundância em pacientes com TDM, essas bactérias estão relacionadas com a inflamação gastrointestinal. Além disso, o gênero *Enterococcus faecalis*, produtor de butirato (substância anti-inflamatória) foi inversamente associado à gravidade da depressão em dois estudos, sugerindo que a depleção desse gênero pode ser

característica do estado depressivo, independente do diagnóstico (Hossain *et al.*, 2020). Os táxons bacterianos *Prevotella*, *Bifidobactéria*, *Eischerichia/Shigella*, *Agathobacter*, *Gemmiger*, *Streptococo*, *Collinsella* e *Klebsiella* foram identificados como biomarcadores da depressão infantil (Ling *et al.*, 2022).

Paralelamente, alguns estudos trazem o perfil de uma microbiota em que o filo Actinobacteria foi mais abundante (por exemplo, *Bifidobacterium*), enquanto a abundância de Firmicutes diminuiu no TDAH (Binkowska, *et al.*, 2022). Além disso, alguns estudos relataram níveis anormais de *Odoribacter* e *Enterococos*, que foram associadas à produção desregulada de neurotransmissores. (Solysova *et al.*, 2022). Os estudos trazem que pacientes com TDAH, na maioria das vezes, apresentam comorbidades como Síndrome de Asperger, depressão e ansiedade. No entanto, a cadeia precisa de eventos patológicos a eles permanece desconhecida (Partty *et al.*, 2015) e as relações entre microbiota-doença são analisadas de forma separadas, sem estudos que relacionem as doenças entre si e as características da microbiota.

O consumo de aditivos e adoçantes alimentares também estão sendo relacionados a alteração da microbiota intestinal, com evidências de que essas substâncias podem levar à disbiose (Petra *et al.*, 2015). Junto a isso, dietas com alto teor de açúcar e alimentos ultraprocessados têm sido associadas a proliferação de micro-organismos pró-inflamatórios (Partty *et al.*, 2015).

A suplementação com ácidos graxos poliinsaturados (*PUFAs*) *ômega-3*, especialmente *ácido docosahexaenóico* (DHA) e *ácido eicosapentaenóico* (EPA) tem apresentado um efeito positivo (Binkowska *et al.*, 2022), pois promovem diminuição da inflamação, são essenciais para a fluidez adequada da membrana, neurotransmissão e função do receptor, além de serem considerados um tipo de probiótico, pois possuem influência positiva na composição da microbiota intestinal. Alguns estudos demonstraram que a deficiência de *PUFAs* *ômega-3* afeta as concentrações de neurotransmissores monoaminérgicos no cérebro (Lange *et al.*, 2022).

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) regulam a integridade da barreira intestinal, o sistema de defesa imunológico e o metabolismo lipídico (Dalile *et al.*, 2019), podem reforçar a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), modular a neurotransmissão, influenciar os níveis de fatores neurotróficos e promover a consolidação da memória (Silva *et al.*, 2020). Yang *et al* (2023) identificou em amostras de plasma de adultos com TDAH níveis reduzidos de ACGG, e após

suplementação com simbiótico verificou que não houve mudanças significativas.

Alguns estudos indicam que grupos de pacientes com TDAH apresentam concentrações significativamente mais baixas de acetato e butirato fecal do que o grupo controle e de várias cepas bacterianas Bifidobactérias, *L. salivarius*, *L. agilis*, *L. acidophilus*, LGG, *B. longum*, *B. bifidum* e *L. gasseri* que são conhecidos por aumentar a produção de AGCC (Leblanc *et al.*, 2017; Jung *et al.*, 2022).

Deficiências nutricionais de ácidos graxos, zinco e ferro foram observadas em crianças com TDAH, e foram relatadas correlações com a gravidade dos sintomas e a suplementação dietética vem sendo uma proposta como uma possível opção para melhorar alguns sintomas (Binkowska *et al.*, 2022).

Apesar de ser um caminho terapêutico promissor para melhora do tratamento de pacientes com TDAH, até o momento são poucos os estudos que possam indicar a relação positiva dessa suplementação nos sintomas clínicos. Os estudos ainda se limitam em relacionar o tratamento com suplementação usando probióticos ou simbióticos a mudanças no comportamento e poucos correlacionam esses efeitos a reais mudanças na composição da microbiota intestinal, pois a análise considerando essas variáveis associadas podem inferir resultados diferentes sobre a resposta da suplementação. Ainda sim, os estudos apresentados que utilizaram cepas probióticas exibiram os resultados com indicativo positivo mais promissor para os parâmetros avaliados (comportamento, sono, humor, parâmetros bioquímicos e imunológicos).

Outras variáveis precisam ser levadas também em consideração no desenvolvimento dos estudos, como uso de medicamentos durante o momento da intervenção, se o paciente faz psicoterapia ou não, avaliação da qualidade de relacionamento social, qualidade do sono e análise da composição da dieta dos participantes que são fatores que podem interferir significativamente na composição da microbiota intestinal e também sobre o comportamento, por consequência, alterar as respostas clínicas características desses pacientes.

Este trabalho teve como limitação principal o número de artigos de pesquisa disponíveis de forma gratuita o que influencia diretamente sobre a apresentação de resultados e consequentemente resposta a hipótese levantada.

6. CONCLUSÃO

Diante do crescente interesse por novas formas de tratamento para distúrbios do neurodesenvolvimento, as pesquisas que abordam a interação entre intestino-microbiota-cérebro como uma possível forma de tratamento adjuvante às formas tradicionais no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ainda são limitadas.

Poucos são os estudos que estão disponíveis e relacionam a possibilidade de modulação da microbiota intestinal a partir do uso de probiótico e simbióticos, aplicados a crianças e adultos, visando a melhoria da sintomatologia clínica característica do TDAH. Porém evidenciou-se que há respostas positivas especialmente com o uso de cepas probióticas de *B. bifidum* e *L. rhamnosus* tanto com efeito comportamental como redução de padrão de citocinas pró-inflamatórias.

A partir desse levantamento bibliográfico algumas limitações entre os estudos foram identificadas, como a avaliação da influência no comportamento ainda ser subjetiva, o tempo de estudos da maioria dos trabalhos ainda é pequeno para avaliar o poder da suplementação na melhora ou não dos sintomas e a desconsideração de outras variáveis que podem ser importantes e afetar os resultados esperados. Além disso, a forma de avaliação dos efeitos produzidos por essa suplementação precisa ser mais objetiva, levando a resultados mais contundentes, que levem a estabelecer a relação direta entre a suplementação e a melhora do TDAH.

Porém, diante dessa escassez de literatura científica que relacione o uso de probióticos especificamente no TDAH, são necessários mais esforços de investigação para esclarecer a influência dessa intervenção na melhora dos sintomas clínicos.

REFERÊNCIAS

- ARTEGA-HENRIQUEZ, G. et al. Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Trials**, 21:161, 2020.
- Ahmed, et al. Study of the gut Microbiome Profile in Children with Autism Spectrum Disorder: a Single Tertiary Hospital Experience. **J Mol Neurosci**. 2020 Jun;70(6):887-896.
- BARRIO, C.; ARIAS-SÁNCHEZ, S.; MARTÍN-MONZÓN, I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. **Elsevier**, Seville, 2021.
- BELKAID Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. **Immunity**. 2017 Apr 18;46(4):562-576.
- BLASER, M. J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 544-545, 2016.
- BLOCH MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. 2011 Oct;50(10):991-1000.
- CAYE, A. et al. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. **Springer Nature**, 2018.
- CRYAN, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**, 2019.
- DRECHSLER, R. et al. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. **Neuropediatrics**, v. 51, p. 315–335, 2020.
- FRANZ, P. A. et al. Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade e muito prematuro/muito baixo peso ao nascer: uma meta-análise. **Pediatria**, 2018.
- KALENIK, A. et al. Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. **Elsevier**, Poland, 2021.
- GALLAND, L. The gut microbiome and the brain. **Journal of medicinal food**, v. 17, n. 12, p. 1261-1272, 2014.
- GIBSON, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol**. 2017 14, 491–502.
- HOOGMAN, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. **Lancet Psychiatry**. 2017 Apr;4(4):310-319.

HOSSAIN, et al. Drug Resistance Determinants in Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis* in Bangladesh: Identification of Oxazolidinone Resistance Gene *optrA* in ST59 and ST902 Lineages. **Microorganisms**. 2020; 8(8):1240.

HSIAO EY, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. **Cell**. 2013 Dec 19;155(7):1451-63.

IEBBA V, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. **New Microbiol**. 2016 Jan;39(1):1-12

JIANG, et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. **Behav Brain Res**. 2018 Jul 16;347:408-413.

JUNG, et al. The Lactobacillus as a Probiotic: Focusing on Liver Diseases. **Microorganisms**. 2022 Jan 26;10(2):288

KUMPERSCAK, H. et al. A Pilot Randomized Control Trial With the Probiotic Strain *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in ADHD: Children and Adolescents Report Better Health-Related Quality of Life. **Journal Frontiers in Psychiatry**, v. 11, artigo 181, 2020.

KWAK M-j, et al. Psychobiotics and fecal microbial transplantation for autism and attention deficit/hyperactivity disorder: microbiome modulation and therapeutic mechanisms. **Front. Cell. Infect. Microbiol**. 13:1238005, 2023

LANGE, K. W. Dietary factors in the etiology and therapy of attention deficit/hyperactivity disorder. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**. 2017.

LAWRENCE, K. et al. Trialling a microbiome-targeted dietary intervention in children with ADHD—the rationale and a non-randomised feasibility study. **Pilot and Feasibility Studies**, 8:108, 2022.

MAGNUSSON KR, et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. **Neuroscience**. 2015 Aug 6;300:128-40.

MARZEC A, et al. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. **Nutrients**. 2020 Jul 23;12(8):2189.

MAIUOLO, J. et al. The contribution of gut microbiota-brain axis in the development of brain disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 1-14, 2021.

MAYER, E.A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation (JCI)**, v. 125, n. 3, p. 926-938, 2015.

MAGNUSSON, K. R. et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. **Neuroscience**, Corvallis, 2015.

MOHER D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Explicação e elaboração do PRISMA 2020: orientações atualizadas e exemplares para relatar revisões sistemáticas. **BMJ** 2021;372: n160.

MORAES, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. **Gut Pathogens**, 6(1), 1–11, 2014.

NOSRANI E, et al. Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study. **J Immunoassay Immunochem**. 2021 Mar 4;42(2):106-120.

Okyar, E., Görker, I. Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. **BMC Psychiatry** **20**, 285 (2020).

O'MAHONY, S. M. et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behav. Brain Res.**, Amsterdam, v. 277, p. 32-48, 2015.

PAJE, M et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ** 2021;372:n160

PARTTY, A. et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. **Pediatric Research**, v. 77, p. 6, 2015.

PAPALINI S, et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. **Neurobiol Stress**. 2018.

PEDERSEN HK, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. **Nature**. 2016 Jul 21;535(7612):376-81.

ROS, A. C. et al. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. **Nutrients**, 13, 249, p. 1-32, 2021.

SHAO, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. **Nat Biotechnol**. 2019 Feb;37(2):186-192.

SHARMA, A.; COUTURE, J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Annals of pharmacotherapy**, Manchester, v. 48(2), p. 209-225, 2013.

SHAREGHFARID, et al. Empirically derived dietary patterns and food groups intake in relation with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition**. 2020.

SEGENREICH, D. e Mattos, P. "Contribuições dos 'estudos de famílias' em TDAH - uma ferramenta útil para pesquisas sobre a etiologia do TDAH", **Debates em Psiquiatria**. Rio de Janeiro, 4(1), p. 42–50, 2014.

SZOPINSKA-TOKOV J, et al. Investigating the Gut Microbiota Composition of Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Association with Symptoms. **Microorganisms**. 2020 Mar 13;8(3):406.

WANG, L. J. et al. Effect of Bifidobacterium bifidum on Clinical Characteristics and Gut Microbiota in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of personalized medicine**, p. 1-13, 2022.

YAMASHIRO, et al. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. **Ann Nutr Metab**. 2018;73 Suppl 3:4-11.

YANG, L. et al. Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder – A double-blind randomized controlled trial. **Brain, Behaviour and Immunity**, v.89, p.9-19, 2020.

YANG, L. et al. Effects of a Synbiotic on Plasma Immune Activity Markers and Short-Chain Fatty Acids in Children and Adults with ADHD - A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, 15, 1293, 2023.

ZALSMAN, G.; SHILTON, T. Adult ADHD: A new disease?. **International journal of psychiatry in clinical practice**, 2016.

ZHOU, et al. Dietary, Nutrient Patterns and Blood Essential Elements in Chinese Children with ADHD. **Nutrients** 2016, 8, 352.