



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



KEVIN KAINAN PEREIRA PERUNIZ DE OLIVEIRA

**MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS
GASTROINTESTINAIS DO TEA**

Vitória de Santo Antão

2022

KEVIN KAINAN PEREIRA PERUNIZ DE OLIVEIRA

**MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS
GASTROINTESTINAIS DO TEA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento ao requisito da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso I, ministrada pelo professor Sebastião Rogério de Freitas Silva sob orientação do(a) Professor(a) Dr(a) Michelle Figueiredo Carvalho.

Vitória de Santo Antão

2022

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

Oliveira, Kevin Kainan Pereira Peruniz de.

Microbiota intestinal e seus efeitos nos sintomas gastrointestinais do TEA /
Kevin Kainan Pereira Peruniz de Oliveira. - Vitória de Santo Antão, 2022.
32, tab.

Orientador(a): Michelle Figueiredo Carvalho

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2022.

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Nutrição. 3. Microbiota intestinal. 4.
Sinais e sintomas digestórios. 5. Eixo intestino-cerebro. I. Carvalho, Michelle
Figueiredo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

KEVIN KAINAN PEREIRA PERUNIZ DE OLIVEIRA

**MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS
GASTROINTESTINAIS DO TEA**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 09 / 11/ 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dra. Michelle Figueiredo Carvalho(Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

(Examinador Externo)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me permitir ser forte e não desistir do meu sonho. Agradeço a minha mãe, minha avó e minha tia Maria por serem fonte da minha inspiração, todo meu esforço é por vocês, minha felicidade é ver vocês orgulhosas. Agradeço a minha amiga Gleice Kele, por ter sido uma pessoa especial demais e que me ajudou a passar por uma fase ruim e me faz crescer como pessoa com seus questionamentos e reflexões diárias. Agradeço a Emilly Rocha e Anna Letícia por terem entrado na minha vida em outra fase ruim e se tornando especiais pra mim. Agradeço a Elianderson Monteiro, Kleber Albuquerque, Henrique Silva e João Neto por todas conversas, conselhos, broncas e brincadeiras, sempre admirei demais vocês por seus esforços e sua inteligência. Quero agradecer a Érica Barbosa e Welytânia Moura por deixarem muitos dos momentos chatos da faculdade mais leves. Quero agradecer também a Ester Brito, por ser uma pessoa fenomenal, por me incentivar nas horas que eu estava desmotivado, por ter me apoiado em diversas formas. Aos meus professores, um obrigado a todos por me ajudaram na minha formação, mas em especial a Michelle Carvalho, minha orientadora, que me mostrou essa área linda que é Nutrição na saúde mental e Neurodesenvolvimento e seu carisma e a Carol Leandro por me dar a melhor aula que já tive na minha vida, sua inteligência me inspira.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico caracterizado por dificuldades de comunicação, interação social e presença de comportamentos e/ou interesses repetitivos e restritos, além de sintomas gastrintestinais muito comuns nessa população. Os estudos vêm mostrando que a microbiota intestinal tem impacto local e sistêmico em vários órgãos do corpo, onde são influenciados por essas bactérias e pelos metabólitos que elas produzem e liberam. Com isso, é importante destacar a influência da microbiota no eixo intestino-cérebro causando uma alteração e piora nos sintomas comportamentais e gastrintestinais no TEA. O objetivo é compreender a microbiota intestinal e seus possíveis efeitos nos sintomas comportamentais e gastrintestinais do TEA por meio de uma revisão integrativa. A base de dados utilizada foi a PubMed. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “Microbiota OR microbiome”, “autism OR autism spectrum disorder” e por fim “case reports OR clinical study OR clinical trial OR controlled clinical trial”, esses operadores foram colocados no histórico pelo botão "ADD to history" e depois todos esses artigos foram unidos pelo número correspondente a cada um com operador booleano “AND”, foi apertado o botão "search". Os critérios de inclusão foram: Artigos originais com no máximo 5 anos que tratassem sobre o assunto principal indexado no referido banco de dados e realizados em humanos, artigos em inglês ou português. A pesquisa durou 2 semanas, foi iniciada no dia 02/09/2022 até 16/09/2022. Foram obtidos 29 artigos que dentre eles 23 foram retirados por não conformidade. Apenas 6 artigos se enquadraram na proposta inicial da pesquisa. Através da suplementação de probióticos ocorreram melhorias dos sintomas gastrintestinais nas crianças com TEA; assim como, no comportamento antissocial por dois anos após o término do tratamento, sendo possível perdurar por mais tempo. Através da Terapia de Transferência de microbiota houve uma redução dos sintomas GI além de melhora comportamental. Na suplementação de prebióticos também houve melhora nos sintomas GI. Todos os artigos evidenciaram a atuação direta dessas terapias na modulação da composição da microbiota do indivíduo, deixando claro que a microbiota tem um papel importante na redução de sintomas comportamentais e

gastrointestinais no TEA e conseqüentemente na melhora à saúde gastrointestinal minimizando o quadro de sintomas do TEA.

Palavras-chave: Eixo intestino-cérebro, microbiota intestinal, sinais e sintomas digestórios, Transtorno do Espectro Autista

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurological development disorder characterized by difficulties in communication, social interaction and the presence of repetitive and restricted behaviors and/or interests, in addition to gastrointestinal symptoms that are very common in this population. Studies have shown that the gut microbiota has a local and systemic impact on various organs of the body, where they are influenced by these bacteria and the metabolites they produce and release. With this, it is important to highlight the influence of the microbiota on the gut-brain axis causing a change and worsening in behavioral and gastrointestinal symptoms in ASD. The objective is to understand the gut microbiota and its possible effects on the behavioral and gastrointestinal symptoms of ASD through an integrative review. The database used was PubMed. The following keywords were used: "Microbiota OR microbiome", "autism OR autism spectrum disorder" and finally "case reports OR clinical study OR clinical trial OR controlled clinical trial", these operators were placed in the history by the button "ADD to history " and then all these articles were joined by the number corresponding to each one with the Boolean operator "AND", the "search" button was pressed. The inclusion criteria were: Original articles with a maximum of 5 years that dealt with the main subject indexed in the aforementioned database and carried out in humans, articles in English or Portuguese. The research lasted 2 weeks, starting on 09/02/2022 until 09/16/2022. 29 articles were obtained, among them 23 were withdrawn due to non-compliance. Only 6 articles fit the initial research proposal. Through probiotic supplementation, improvements in gastrointestinal symptoms occurred in children with ASD; as well as in antisocial behavior for two years after the end of treatment, being possible to last longer. Through microbiota transfer therapy there was a reduction in GI symptoms in addition to behavioral improvement. In prebiotic supplementation, there was also improvement in GI symptoms. All articles showed the direct action of these therapies in modulating the composition of the individual's microbiota, making it clear that the microbiota has an important role in reducing behavioral and gastrointestinal symptoms in ASD and consequently in improving gastrointestinal health, minimizing the symptoms of ASD.

Keywords: Gut-brain axis, gut microbiota, digestive signs and symptoms, Autism Spectrum Disorder

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 08 |
| 2 OBJETIVOS..... | 10 |
| 3 MÉTODOS..... | 10 |
| 4 RESULTADOS..... | 12 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 15 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 23 |
| REFERÊNCIAS..... | 24 |

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico caracterizado por dificuldades de comunicação e interação social e pela presença de comportamentos e/ou interesses repetitivos e restritos (SBP, 2019). Segundo a Organização Mundial de Saúde (2021), a incidência estimada é de 1 criança para 160 neurotípicos no mundo. O Centro de Controle de Doenças do governo dos Estados Unidos da América (CDC, 2021), informa que a prevalência de autismo em crianças aos 8 anos nos Estados Unidos é de 1 para 44 crianças neurotípicas. No Brasil, a estimativa é de que existam 2 milhões de pessoas com autismo (Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2015). A causa é multifatorial envolvendo alterações genéticas e gatilhos ambientais como agrotóxicos, idade dos genitores e outros fatores que podem afetar o neurodesenvolvimento, porém o mecanismo exato ainda é desconhecido (MAIA et al., 2018; OMS, 2021).

Quanto aos comportamentos em recém nascidos com TEA é possível identificar características como: escassez no choro, torna-se rígido quando é pego no colo e às vezes muito reativo e irritadiço. No início do primeiro ano e ao longo da infância, começa a apresentar sintomas como: não pedir nada a mãe, há ausência de sorrisos sociais, resmungos e respostas antecipadas, tem falta de interesse por jogos, muito reativos a sons, déficit na comunicação verbal e não verbal, hipo ou hiper-reativo aos estímulos, aversão alimentar e etapas do desenvolvimento motor irregulares ou com atraso (REIS, Helena et al., 2016). No segundo e terceiro ano, pode-se observar que há indiferença aos contatos sociais, comunica-se mexendo a mão do adulto, alinha brinquedos, intolerância a novidades nos jogos, procura estimulações sensoriais como ranger de dentes, esfregar e arranhar superfícies, fitar fixamente detalhes visuais, olhar mãos em movimentos ou objetos com movimentos circulares, bater palmas, andar na ponta dos pés, balançar a cabeça e girar em torno de si mesmo (REIS, Helena et al., 2016).

Os indivíduos com TEA podem apresentar outros sintomas como: déficit de atenção e hiperatividade, depressão e ansiedade, além de dificuldades motoras. Também estão presentes a neofobia e seletividade alimentar que é mais frequente em crianças com TEA, causando uma diminuição da quantidade e da qualidade dos

alimentos que são consumidos por eles (DCPDC, 2019; OLIVEIRA, 2020). Essa restrição alimentar pode causar deficiências de alguns nutrientes importantes para manter a saúde intestinal como é o caso das vitaminas e também baixa ingestão de fibras e prebióticos. Naturalmente a falta de nutrientes acaba prejudicando as bactérias intestinais prejudicando a saúde intestinal.

A saúde intestinal se dá por um equilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas que mantêm a homeostase intestinal. Uma alimentação inadequada acarreta em uma maior proliferação de bactérias patogênicas e desenvolvimento de disbiose, ocorrendo então sintomas gastrointestinais (GI) (REIS et al., 2022). Essas bactérias são classificadas como gram-negativas e possuem em sua membrana toxinas como Lipopolissacarídeo (LPS), que são liberadas e prejudicam as *tights junctions* causando uma maior permeabilidade no intestino (RICCIO, 2019). Todas essas alterações causam sintomas gastrointestinais como constipação, diarreia, flatulência, dor abdominal, refluxo e vômito (BAPTISTA, 2013).

A microbiota intestinal tem um impacto local e sistêmico, há vários órgãos do corpo que são influenciados pelas bactérias que compõem o intestino humano, por meio dos metabólitos produzidos e liberados por eles. Dentre esses órgãos é importantíssimo destacar a influência sobre o cérebro (LIU et al. 2019). A microbiota intestinal influencia tanto a barreira hemato-encefálica, quanto às expressões de neurotransmissores e seus receptores e a modulação da atividade cerebral e dos comportamentos (BRANISTE et al. 2014). Já se sabe que indivíduos com TEA possuem alterações nos neurotransmissores e nos seus receptores que resultam em alterações comportamentais e a disbiose poderá contribuir com essas alterações influenciando nos comportamentos presentes no TEA (MACEDO, 2022).

Portanto, a disbiose poderá causar várias alterações sistêmicas e inflamação crônica, as quais exacerbam sintomas presentes em indivíduos autistas. Então, o presente estudo busca compreender e relacionar a função da microbiota intestinal no aumento dos sintomas gastrointestinais e comportamentais em indivíduos com TEA.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Compreender a microbiota e seus possíveis efeitos nos sintomas gastrointestinais do TEA

2.2. Específicos

- Identificar os sintomas gastrointestinais presentes no TEA;
- Discorrer sobre as alterações da microbiota intestinal em pessoas com TEA e os possíveis efeitos nos sintomas gastrointestinais;

3. MÉTODOS

3.1. Estratégia de pesquisa e seleção dos artigos

O presente estudo é uma revisão realizada a partir de uma base de dados com fontes secundárias, por meio de um levantamento bibliográfico. O levantamento bibliográfico foi desenvolvido a partir da base de dados PubMed para pesquisa de artigos originais que apresentem a ligação entre a microbiota no TEA e sua influência/relação nos sintomas comportamentais e gastrointestinais. Foi feita uma pesquisa específica com vários descritores unidos para direcionar melhor o tema proposto. Foram utilizados para a busca dos artigos, os seguintes descritores e operadores booleanos na língua inglesa: “Microbiota OR microbiome”, “autism OR autism spectrum disorder” e por fim “case reports OR clinical study OR clinical trial OR controlled clinical trial”, todos esses artigos foram colocados no histórico pelo botão “ADD to history” esses descritores foram adicionados ao histórico. Cada um obteve uma numeração correspondente na ordem do histórico que foram #1, #2 e #3 então foi colocado na barra de pesquisa essas numerações e foram unidos pelo operador booleano “AND”, foi utilizado o botão “search” para pesquisar os artigos com união dos 3 tipos de descritores, para que fosse obtido artigos com alto nível de especificidade elevados e então reduzir a quantidade de artigos que fujam do tema.

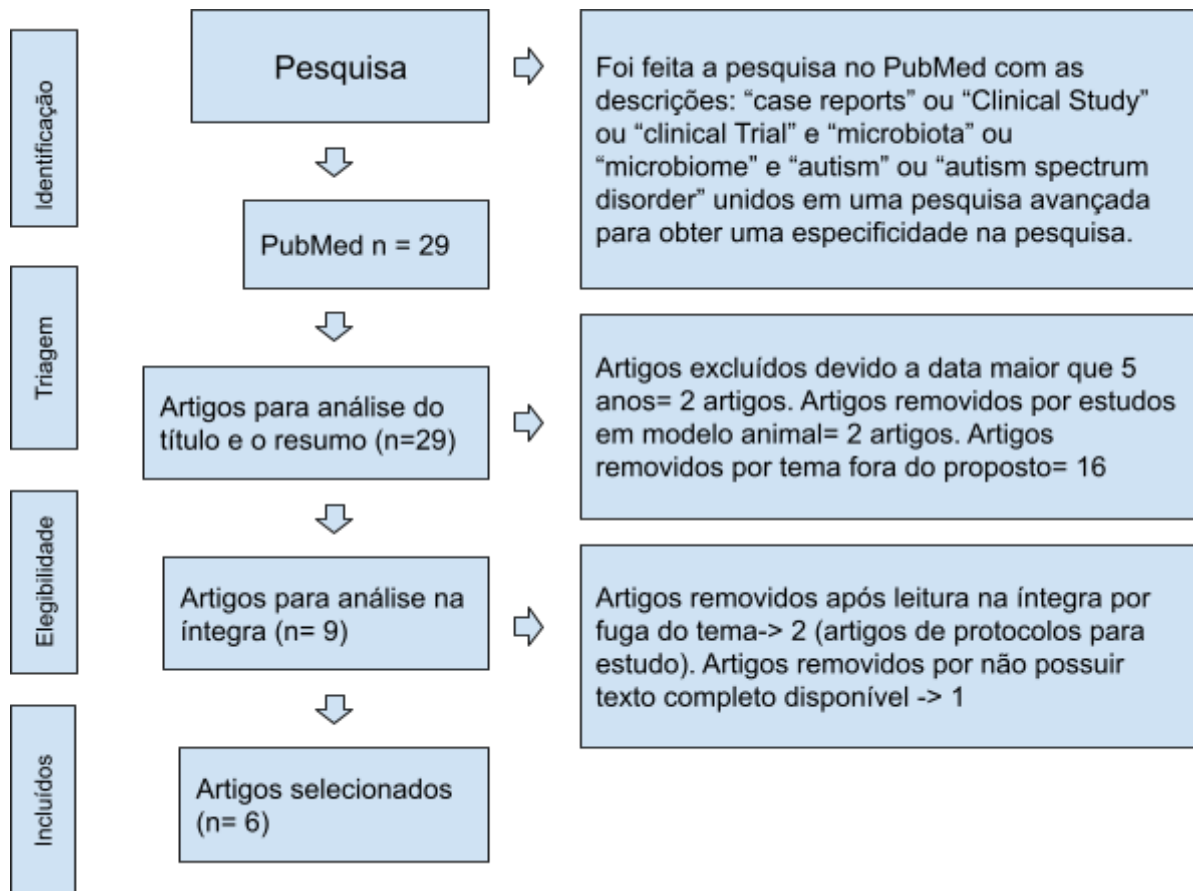
3.2. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos: apenas artigos originais que tratassem sobre o assunto principal abordado e que foram indexados no referido banco de dados nos últimos 5 (cinco) anos e com pesquisa em humanos. A análise dos estudos foi realizada para selecionar os artigos que se enquadrarem no objetivo da revisão primeiramente através da leitura dos títulos e resumos, em seguida os artigos selecionados nesta primeira análise seguiram para a leitura completa. Foram excluídos artigos que não estavam disponíveis no banco de dados e publicações de congressos.

3.3. Extração dos dados

Todos os artigos incluídos foram retirados as seguintes informações: 1) Autor, ano, revista e país; 2) Objetivo; 3) Metodologia; 4) Resultados obtidos. A qualidade metodológica foi avaliada pelo tamanho da amostra, relevância da revista publicada e ausência de conflito de interesses.

Quadro 1: Fluxograma metodológico



(fluxograma feito pelo autor)

4. RESULTADOS

Foram incluídos na revisão 6 artigos, desses artigos: 1 artigo do ano de 2017, 1 artigo de 2018, 3 artigos de 2019 e 1 artigo do ano de 2022. Dentro dos artigos incluídos 2 abordaram transferência de microbiota e avaliaram os sintomas comportamentais e gastrointestinais, 1 artigo abordou do uso de suplementação prebiótica e seus impactos nos sintomas comportamentais e gastrointestinais e 3 artigos abordaram o uso da suplementação de probióticos e seus impactos nos sintomas comportamentais e gastrointestinais nos indivíduos com TEA.

Quadro 2: Descrição dos artigos selecionados

| Autor, ano e revista. | Objetivo | Metodologia | Resultados obtidos |
|--|---|---|---|
| Kang et al. Microbiome (2017). Londres, Inglaterra. | O estudo buscou avaliar o impacto da Terapia de Transferência de Microbiota na composição da microbiota intestinal e nos sintomas gastrointestinais específicos do TEA. | O estudo envolveu um tratamento com antibiótico de 2 semanas com 18 crianças com TEA com idades entre 7 a 16 anos para uma limpeza intestinal e um transplante prolongado de microbiota fecal, usando uma dose inicial de $2,5 \times 10^{12}$ células e seguida de doses de manutenção com $2,5 \times 10^9$ por 7-8 semanas. Foi feita a análise de testes sorológicos como: glicemia em jejum, painel lipídico, teste de função hepática e PCR, além de amostras de fezes para determinar o tipo e a quantidade de microbiota presentes. Foi utilizado a Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GRSR), escala de bristol e o registro de fezes diárias para pontuar 5 domínios: dor abdominal, refluxo, indigestão, diarreia e constipação. Para avaliação do autismo e sintomas relacionados foi implementado o ADI-R, CARS e Parent Global Impressions III (PGI-III) onde verificam as alterações comportamentais. | A escala de classificação de sintomas gastrointestinais revelou uma redução de aproximadamente 80% dos sintomas gastrointestinais no final do tratamento, incluindo melhorias significativas nos sintomas de constipação, diarreia, indigestão e dor abdominais. Melhorias persistiram 8 semanas após o tratamento. Da mesma forma, avaliações clínicas mostraram que os sintomas comportamentais do TEA melhoraram significativamente e permaneceram melhorando 8 semanas após o término do tratamento. Análises de sequenciamento bacteriano e phage deep revelou enxerto parcial bem-sucedido da microbiota doadora e mudanças benéficas no ambiente intestinal. Especificamente, a diversidade bacteriana geral e a abundância de Bifidobacterium, Prevotella e Desulfovibrio entre outros táxons aumentaram após o MTT, e essas alterações persistiram após a interrupção do tratamento (seguido por 8 semanas). |
| KANG, Dae-Wook et al. Scientific Reports (2019). Um estudo duplo cego controlado por placebo. Londres, Inglaterra. | O estudo buscou acompanhar participantes de uma pesquisa prévia de uma Terapia de transferência de microbiota após 2 anos do término do tratamento. | Esse estudo envolveu as mesmas 18 crianças com TEA do estudo anterior (KANG, Dae-Wook et al., 2017.), onde foram analisados a transferência de microbiota após 2 anos do término do tratamento. Foram utilizados a GSRs, onde foi investigado dores abdominais, indigestão, diarreia e constipação, bem como as subcategorias do DSR. Foi utilizado a CARS para avaliar a gravidade do TEA e a Lista de Verificação de Comportamentos (ABC) e PGI-III. | Segundo a CARS, que é uma escala que verifica a gravidade do TEA, houve uma melhora dos quadros de autismo grave saindo de 89% de casos graves para 17% de casos graves. Houve encontrado que a maioria das melhorias nos sintomas gastrointestinais foram mantidas e os sintomas relacionados ao autismo melhoraram ainda mais após o término do tratamento. Mudanças comparado à linha de base, as abundâncias relativas medianas de Bifidobacteria e Prevotella aumentaram 4 vezes e 712 vezes na semana 10 e 5 vezes e 84 vezes em dois anos, respectivamente. Embora a escala da eficácia percebida ainda seja subjetiva e de difícil interpretação, pontuações baixas recebidas (1,1 para GI e 0,8 para sintomas de TEA) sugerem que esses tratamentos, em média, podem ter apenas “pequeno efeito”. |

| | | | |
|--|--|---|---|
| <p>Grimaldi et al. Microbiome (2018). Londres, Inglaterra.</p> | <p>Compreender o impacto de dietas de exclusão de Glúten e Caseína e suplementação de Bimuno (galactooligosacárido) de 6 semanas (B-GOS) intervenção prebiótica em 30 crianças autistas.</p> | <p>Foi reunido uma amostra de 41 crianças autistas com faixa etária dos 4-11 anos com diagnóstico de TEA onde 11 desistiram do estudo e os 30 restantes foram divididos em dois grupos com dieta sem restrição e com restrição de glúten e caseína. dentro desses grupos foram escolhidos aleatoriamente crianças que iriam receber o B-GOS e o placebo. A fórmula prebiótica utilizada foi de Bimuno®: 1,8g: com 80% de teor de GOS. Foram feitas coletas semanais de fezes e urinas além de análises de habilidades sociais com o questionário AQ e com ATEC após 6 semanas do tratamento.</p> | <p>As crianças que estavam na dieta de exclusão possuíam uma vitamina D significativamente maior ($P < 0,01$). Foram encontrados melhoras significantes nas dores abdominais ($P < 0,05$) e movimento intestinal ($P < 0,001$) após dieta de exclusão. Os hábitos de sono melhoraram e 23% dos participantes (dois com dieta sem restrição e um com dieta de restrição) se beneficiaram na intervenção do B-GOS. Essa suplementação prebiótica também melhorou as habilidades sociais e o comportamento antissocial significativamente ($P < 0,05$)</p> |
| <p>ARNOLD, L. Eugene et al. Journal of child and adolescent psychopharmacology (2019). Ensaio piloto randomizado. Ohio, EUA.</p> | <p>O estudo piloto randomizado foi feito para investigar os sintomas gastrointestinais com suplementação de probióticos para qualidade de vida no TEA.</p> | <p>O estudo foi feito com treze crianças, de 3 a 12 anos de idade com TEA, ansiedade e sintomas gastrointestinais, foram randomizadas em um grupo com probiótico com 8 espécies (Visbiome® que contém 900 bilhões de bactérias: L. casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, B. longum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium breve e S. termófilos) comparado com placebo separados por um washout de 3 semanas. A investigação dos sintomas foi feita por meio de um formulário onde avaliam a percepção dos pais sobre os sintomas das crianças.</p> | <p>10 crianças completaram os estudos embora o probiótico tenha apresentado melhora superior do que o placebo, PedsQL e PRAS-ASD não foram estatisticamente significativos, devido ao tamanho da amostra.</p> |
| <p>LIU, Yen-Wenn et al. Nutrients (2019). Estudo duplo cego, randomizado controlado por placebo. Zhongzheng, Taiwan.</p> | <p>Esse estudo teve finalidade avaliar os efeitos dos <i>Lactobacillus plantarum</i> nos sintomas do TEA</p> | <p>Este estudo de quatro semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em meninos com transtorno do espectro do autismo (TEA) de 7 a 15 anos no Taiwan. Onde foi suplementado Lactobacillus plantarum em cápsulas com 3×10^{10} UFC/cápsula por 4 semanas. Foram utilizados na análise o parâmetro ABC-T onde avaliam problemas comportamentais em crianças com deficiência intelectual, versão SRS onde visa avaliar a comunicação social e as interações, CBCL visa avaliar comportamentos agressivos, ansiedade, problemas de atenção, comportamento de</p> | <p>O <i>Lactobacillus plantarum</i> em meninos com TEA diminuiu o escore total SRS no grupo suplementar. Os resultados do CBCL não foram significativamente relevantes. Os indivíduos suplementados obtiveram uma melhora no escore do SNAP-IV- oposição/desafio quando comparado com o placebo.</p> |

| | | | |
|---|--|---|---|
| | | quebra de regras, problemas sociais, CGI-S e CGI-I avalia a gravidade e melhora dos sintomas, SNAP-IV é utilizado para avaliar TDAH e ODD em crianças de 6 a 15 anos. | |
| SHERMAN, Hannah Tayla et al., BMC (2022). Ensaio clínico duplo cego controlado por placebo. Charlestown, Estados Unidos da América. | Esse estudo post-hoc foi conduzido com base em um ensaio clínico publicado para explorar SpCO e sua associação com a gravidade do TEA, autoimunidade e resposta à suplementação diária de probióticos com <i>Lactobacillus plantarum</i> . | Neste estudo, incluímos 35 indivíduos com TEA com idades entre 3 e 25 anos de um estudo clínico publicado anteriormente. O teste do probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> . Os indivíduos foram aleatoriamente designados para receber diariamente <i>Lactobacillus plantarum</i> probiótico (6×10^{10} UFC/dia) ou placebo por 16 semanas. Para análise foram incluídos os SRS, lista de verificação de comportamento Aberrante segunda edição, Escala de Impressão Global Clínica (CGI), SpCO, medido por CO-oximetria, microbioma fecal por sequenciamento do rRNA, marcadores inflamatórios de soro sanguíneo, autoanticorpo e ocitocina por ELISA. | Os exames CaM quinase II e anti-tubulina estão entre os mais altos com 94,4% dos indivíduos com títulos elevados, 77,8% dos indivíduos com medidas positivas, receptor de anti dopamina D1 com 77,8%, SpCO com 64,7%, S100B (64%) e antilysoanglioside GM e receptor anti-dopamina D2L ambos aumentados em 27,8% dos indivíduos. A mudança dos índices de shannon foi positivamente correlacionada com cgi-s de linha de base, escore total srs, incluindo cognição e motivação e sub escores ABC-2, incluindo hiperatividade/não conformidade. |

CARS- Escala de Classificação de Autismo Infantil. PedQL- Pediatric Quality of Life Inventory ou Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida. PRAS-ASD- Escala de Ansiedade Classificada pelos Pais para o TEA. UFC- Unidade Formadora de Colônia. ODD- Transtorno Desafiador Opositorista. AGCC- Ácidos graxos de cadeia curta. HVA- ácido homovanílico. 5-HT- 5-hidroxitriptamina. TEACCH- tratamento e educação de autistas e deficientes relacionados à comunicação. ATEC- lista de verificação de avaliação do tratamento do autismo.

5. DISCUSSÃO

Com o avanço e investigação da ciência, muito tem se descoberto sobre o intestino e sobre a microbiota intestinal. De acordo com a obra “10% humano” de Alanna Collen, as bactérias possuem cerca de 4,4 milhões de genes, enquanto as nossas células juntas possuem apenas 20 mil genes, cerca de 10% da carga genética total encontrada no nosso corpo. Essa é uma diferença muito discrepante e reforçando a importância de estudarmos a fundo sobre esses microorganismos incríveis (COLLEN, 2016).

As bactérias têm funções importantes para nosso corpo e manutenção da saúde do eixo-intestino-cérebro. A microbiota é capaz de produzir substâncias benéficas como Butirato, Propionato e Acetato (que são chamados ácidos graxos de cadeia curta) a partir da fermentação das fibras solúveis que promovem a saúde intestinal, e que servem de substrato energético para os enterócitos. O desbalanço entre as bactérias patogênicas e benéficas é chamado de disbiose, esse desequilíbrio acarreta na produção de toxinas pelas bactérias patogênicas, que junto com a diminuição da produção dos ácidos graxos de cadeia curta, podem causar o “Leaky Gut” ou intestino permeável (OBRENOVICH, 2018).

Esse intestino permeável é provocado pelo comprometimento das “tight junctions”, ou também chamadas de junções firmes, que são proteínas que mantêm os enterócitos conectados. Com a abertura desses espaços entre as células, há passagem de substâncias como proteínas e toxinas. Essas substâncias que devido a alta permeabilidade ultrapassam a barreira intestinal, alcançam a circulação e são identificadas pelo sistema imune. O sistema imune por sua vez produz biomarcadores inflamatórios como Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR) que estimulam a inflamação e pode causar lesões neuronais, aumentando os níveis de cortisol resultando no prejuízo cognitivo e do humor (DE OLIVEIRA TONINI, 2020). Além desses marcadores, as bactérias patogênicas liberam algumas toxinas como o Lipopolissacarídeo (LPS) que são moléculas que causam danos à barreira hematoencefálica (LIU, 2019).

As bactérias patogênicas se proliferam por um alto consumo de açúcar simples, baixo consumo de fibras e alto consumo de conservantes e corantes. A disbiose aumenta a utilização de alguns substratos importantes como o triptofano,

que é um aminoácido essencial para nosso corpo que é fornecido pelas fontes protéicas da dieta (FERNSTROM, 2012).

A serotonina não é produzida apenas no cérebro, é produzida pelas células enterocromafins presentes nos nervos entéricos do TGI. O triptofano pode ser convertido em outro substrato, a Kynurenine, que por sua vez pode ser convertido em ácido quinolínico que é neurotóxico pela via das kynureninas ou ácido quinurênico que é neuroprotetor. Essa conversão é responsiva à imunidade e ao estresse e sua produção irá causar uma diminuição da disponibilidade de triptofano para que seja convertido em serotonina (O'MAHONY, 2015). O triptofano é convertido em 5-HT pelas células enterocromafins do TGI, reguladas pelos Ácidos Graxos de Cadeia Curta e pelos Ácidos biliares secundários. A serotonina regula a motilidade e a secreção do GI causando alteração na consistência das fezes (MARTIN, 2018). Esse aminoácido tem capacidade de atravessar a barreira Hematoencefálica onde será utilizado para produção da Serotonina (FERNSTROM, 2012). Essa baixa disponibilidade causa impactos cognitivos como, por exemplo, no humor, sintomas depressivos, além de influenciar na memória e no aprendizado (CAPELA, 2019).

Na anatomia, o intestino e cérebro estão bem distantes, mas com os estudos mais recentes foi possível compreender o eixo cérebro-intestino. Esse eixo tem um sistema bidirecional e uma comunicação entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal de vias hormonais, imunológicas e neuronais (MARTIN, 2018). O eixo-intestino-cérebro tem uma influência bidirecional, ou seja, o intestino influencia e o cérebro e este atua sobre o intestino, por meio do nervo vago.

A permeabilidade alterada causa impactos negativos na comunicação do eixo cérebro-intestino e na inflamação, pois moléculas que não deveriam ultrapassar a barreira intestinal e causando inflamação sistêmica, podem impactar na modulação do sistema nervoso central e atuar na cognição do indivíduo (OBRENOVICH, 2018).

O transtorno do espectro autista é marcado por alterações neuronais causadas por uma disfunção no neurodesenvolvimento, com prejuízos na comunicação, cognição, relacionamento social e também comportamentos repetitivos. Esses padrões repetitivos têm uma influência em diversas áreas, principalmente nos hábitos alimentares, gerando um repertório alimentar limitado e uma ingestão deficiente de micronutrientes e macronutrientes (DO CARMO CUPERTINO, 2019).

Uma má alimentação, como dito anteriormente, contribui para o desenvolvimento de disbiose a qual acarreta disfunções intestinais. Cerca de 40-60% dos pacientes com TEA apresentam dor abdominal, diarreia e constipação (VERAS, 2019).

Os comportamentos repetitivos e interesses restritos causam um quadro grave de seletividade alimentar em indivíduos com TEA. Esses comportamentos estimulam uma alimentação pobre em macronutrientes, micronutrientes e em fibras. Há um aumento de consumo de ultraprocessados, que também contribuem para o desequilíbrio da microbiota intestinal. A disbiose leva a problemas GI e prejuízos no eixo intestino-cérebro. No TEA são encontrados valores menores de *Bifidobacterium*, *Prevotella* e outros e algumas bactérias como *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Shigella*, *Akkermansia* têm seus níveis elevados, desencadeando os sintomas GI e comportamentais (LIU, 2019).

Na tentativa de diminuir esses sintomas GI, uma boa alimentação e utilização de algumas estratégias para promover uma microbiota saudável estão sendo estudadas (KANG, 2017). Os estudos tentam replicar um perfil microbiano de uma pessoa saudável nos indivíduos com TEA para verificar se há alteração significativa nos sintomas. Além disso, estudos têm mostrado que intervenções probióticas causam efeitos positivos sobre os sintomas neuropsicológicos, como na ansiedade e no humor nos indivíduos estudados (TOMOVA, 2015).

Por isso, o estudo de Kang et al. (2017) visou analisar o impacto da Terapia de Transferência de microbiota na composição intestinal e sintomas GI no TEA. Foi mostrado que o grupo com TEA possuía maior frequência de nascimento por cesariana, utilização de fórmulas alimentares e tinham alergias alimentares. As crianças com TEA e suas mães apresentaram uma ingestão menor de fibras em comparação às neurotípicas, assim como o maior uso de antibióticos no primeiro ano de vida. A pontuação média para sintomas gastrointestinais caiu 82% do início ao fim do tratamento e permaneceu melhorando após o término do tratamento, devido a mudanças no perfil do microbioma. Essa alteração da composição microbiana causou uma redução significativa de dias com fezes anormais ou constipação. O estudo mostrou também uma diminuição dos sintomas principais do TEA em 22% do início ao fim do tratamento e 25% após 8 semanas sem tratamento, mostrando que a microbiota transplantada consegue melhorar os sintomas do TEA e aumentar a diversidade bacteriana nas crianças com TEA. Além do aumento da

diversidade, foi encontrado um aumento na abundância de Bifidobacterium, que aumentou em 4 vezes e se tornou comparável a crianças neurotípicas e se relaciona com redução de sintomas GI.

Há algumas limitações do estudo, a mais importante o fato de que não foi analisada a longo prazo para que fosse constatado a segurança e seus benefícios. Outro estudo também de Kang et al. (2019), fizeram uma análise dos mesmos indivíduos do estudo anterior para verificar os efeitos a longo prazo. Reavaliaram os pacientes após 2 anos do término do estudo com os mesmos testes de comportamentos e GI que foram feitos anteriormente. Segundo a análise da escala de sintomas GI (GSRS), houve uma melhora de 58% e de 26% em dias de fezes anormais comparados em relação a linha de base, resultado semelhante ao observado no final do tratamento. Houve melhora nos sintomas GI para todas as subcategorias do GSRS (dor abdominal, indigestão, diarreia e constipação) e RSD (Constipação, fezes duras e fezes macias e fezes macias/líquidas).

O resultado da Escala de Classificação do Autismo Infantil (CARS) foi avaliado e a gravidade depois de dois anos foi 47% menor do que a linha de base. Apenas 17% foram classificados com grau grave e 39% estavam na faixa leve e moderada e 44% dos participantes ficaram abaixo dos escores de corte do diagnóstico do TEA, visto que na linha de base 83% dos participantes foram avaliados como severos. A avaliação da Escada de Resposta Social houve uma diminuição no grau de severidade de 89% na faixa severa na linha de base para 47% na faixa severa e o ABC (Verificação do Comportamento Aberrante) também continuaram a diminuir, 35% (comparados a 24% do fim do tratamento). Todas essas análises mostraram que a Terapia de Transferência de Microbiota, causa uma melhora contínua nos sintomas e nos comportamentos, melhorando sua diversidade e a saúde do indivíduo.

A microbiota pode ter causado uma diminuição na inflamação por diminuição da permeabilidade do intestino e aumento da produção de AGCC que melhoram todos esses sintomas e influenciam na produção de neurotransmissores, tanto para estimulação do nervo vago quanto na disponibilidade de substrato para produção no cérebro (ALMEIDA, 2009).

Toda essa melhora pode ser explicada pelo aumento da diversidade da microbiota após o término do tratamento, pois quanto maior a diversidade maior a saúde intestinal do indivíduo. Houve o aumento de algumas bactérias benéficas

como *Bifidobacterium* que aumentou 5 vezes e *Prevotella* que aumentou 84 vezes em dois anos, mostrando uma relação positiva entre seu aumento e a diminuição dos sintomas GI e comportamentais. Assim com o estudo anterior, este estudo possui limitações tal como o fato de que apesar da exclusão de pacientes com Diagnóstico de doenças GI (como colite ulcerativa, Doença de Crohn, Doenças celíaca e outros) não foram feitas avaliações diagnósticas adicionais para estudo mais aprofundado nas patologias de GI dos participantes.

Os probióticos são microrganismos vivos que são utilizados na colonização intestinal e quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde, segundo a Organização das Nações Unidas (OMS, 2001). Os probióticos têm capacidade de modular ou até mesmo produzir Neurotransmissores que atuam no eixo intestino-cérebro também chamados de “Psicobióticos” (DINAN et al. 2013).

O estudo de Arnold et al (2019), buscou investigar a ação de 8 espécies de bactérias nos sintomas comportamentais e GI. O estudo foi feito com interesse em avaliar a viabilidade, a segurança e estabelecer uma melhoria da escala PedsQL GI (Pediatric Quality of life Inventory) é um questionário preenchido por pais de crianças e adolescentes que tem como finalidade investigar a qualidade de vida dos filhos em relação a sintomas gastrointestinais e sintomas comportamentais. O PedsQL GI é sensível e em relação à segurança, o estudo se mostrou seguro. Ao longo das 19 semanas medida mostrou melhora em relação a linha de base, melhorando mais no grupo probiótico do que no placebo, porém os probióticos não alteraram significativamente a complexidade ou a composição da comunidade de micróbios nas fezes. Foi encontrado neste estudo evidência de que *Lactobacillus* OTU são relacionados significativamente com a pontuação da escala PedsQL, reafirmando a importância de que as bactérias do TGI, tem sob sintomas GI e comportamentais.

O estudo de SANCTUARY et al (2019), teve como objetivo avaliar a tolerância de *Bifidobacterium infantis* em combinação com um produto do colostro bovino, fonte de prebióticos, para avaliar os sintomas GI, microbioma e fatores imunológicos. O *Bifidobacterium infantis* tem sido relacionado a melhora na barreira intestinal e redução da expressão de genes inflamatórios. O colostro bovino tem uma série de substâncias que irão modular a microbiota intestinal e o sistema imunológico como proteínas imunológicas: imunoglobulinas e lactoferrina, além de uma grande quantidade de citocinas.

Algumas crianças com TEA possuem sensibilidade aumentada e por isso o suplemento de colostro bovino pode não ser apropriado para todos os tipos de crianças, mas curiosamente com base nas impressões gerais dos pais houve melhora de 75% no grupo TEA com apenas o uso do colostro bovino contra 25% de melhora no grupo combinado (colostro + *B. infantis*) segundo os dados do Histórico gastrointestinal (GIH) e do Questionário sobre Sintomas Gastrointestinais Pediátricos-Versão III de Roma III (QPGS-RIII). O GIH e o QPGS-RIII investigam sintomas gastrointestinais como: dor abdominal, fezes, vômito, sensibilidade aos alimentos.

No final do tratamento combinado houve uma melhora da proporção de fezes com consistência normal. Ambos os tratamentos foram eficazes em melhorar a dor abdominal, não havendo diferenças significativas entre os grupos para qualquer sintoma GI. Também foi avaliado alguns comportamentos nesses indivíduos e foi encontrado que as suplementações conseguiram diminuir os comportamentos aberrantes (irritabilidade, letargia, estereotípias e hiperatividade), porém apenas o grupo colostro conseguiu diminuir de forma significativa, o que pode estar associado com a melhora da saúde intestinal.

As quantidades de *Akkermansia muciniphila* tem um aumento após tratamento com colostro apenas, isso pode ser explicado pela melhora da função da barreira intestinal. Não houve aumento das quantidades de *Bifidobacterium* e isso pode ter contribuído por ineficiência do método de análise, por uma colonização abaixo do nível detectável ou por uma ineficácia da suplementação. Foi encontrado altos níveis de etanol e metanol fecal que foram posteriormente reduzidos após o tratamento.

Isto explicado por uma grande quantidade de *Candida* ou *Saccharomyces* as quais podem causar um acúmulo de etanol e uma grande quantidade dessas leveduras são os principais causadores de infecções intestinais em crianças com TEA. Foi relatado também que ambos os tratamentos causam uma diminuição significativa dos linfócitos T auxiliares e de CD8 T que vão produzir respectivamente IL-13 e TNF-a, que estão altos no TEA, causando uma redução de reações inflamatórias.

Apenas o colostro bovino causou uma diminuição nos sintomas GI, comportamento aberrante e desequilíbrio imunológico do que o combinado com *B. infantis*, por algumas hipóteses: Incapacidade de colonização por meio da *B. infantis*

e/ou por uma produção de proteínas glicosiladas que impedem aqueles que são naturalmente produzidas pelo intestino de exercer a atividade no equilíbrio imunológico. A principal limitação é a curta duração do estudo, apenas 5 semanas e por isso não era esperado um crescimento bacteriano elevado, explicando também a ineficácia da colonização por *B. infantis*.

O estudo de LIU et al. (2019) mostrou o efeito do *Lactobacillus plantarum* (PS128) em crianças com TEA em uma investigação de 4 semanas. Foram investigados os escores CGI-s e CGI- i, que avaliam a gravidade e melhora dos sintomas GI, sugeriram resultados iguais entre a linha de base e a semana 4, porém no grupo *Lactobacillus plantarum* PS128, houve uma melhora em alguns elementos como: comportamento de quebra de regras, ansiedade, hiperatividade e impulsividade, oposição/desafio e pontuação total na SNAP-VI, que avalia os níveis de déficit de atenção/hiperatividade e problemas oposicionistas e de desafio quando comparados ao placebo. Esse estudo mostra uma boa tolerância a PS128 e uma boa ação na melhora dos sintomas em crianças com TEA, sua ação na saúde intestinal, possivelmente causando uma redução da permeabilidade do intestino, diminuição da inflamação crônica e alteração de produção dos neurotransmissores que são comuns em crianças com autismo.

O estudo de SHERMAN et al. (2022), avaliou os marcadores inflamatórios antes e após terapia com *Lactobacillus plantarum* para analisar sua ação na inflamação intestinal. Os marcadores inflamatórios antilysingangliosídeo (GM1) e carboxihemoglobina (SpCO) foram relacionados positivamente com a gravidade dos sintomas do TEA sendo o SpCO um biomarcador autoimune/inflamatório promissor para o TEA, e é um método barato, não invasivo e rápido. Após a suplementação houve um aumento dos níveis de *Lactobacillus*, como esperado, além de um aumento de *Escherichia-shigella*. A redução da gravidade dos sintomas é explicada pela produção de AGCC, que tem efeitos anti-inflamatórios, apesar do gênero *Escherichia-Shigella* produzirem um efeito disbiótico a suplementação foi capaz de suprimir esse potencial, possivelmente pela produção dos AGCC e seus benefícios. A Ocitocina tem efeitos anti-inflamatórios e potencial terapêutico, as alterações da ocitocina foram significativamente positivamente relacionadas no grupo que tomou o probiótico.

Os prebióticos são substâncias que estão presentes nos alimentos e são metabolizadas seletivamente por bactérias benéficas. Há alguns tipos de

substâncias prebióticas e uma delas é a B-GOS, que é chamada de galactooligosacarídeo, com impacto na microbiota fecal e no perfil metabólico (GRIMALDI, 2017). Esses prebióticos são fermentados por algumas bactérias em ácidos graxos de cadeia curta.

O artigo de GRIMALDI et al. (2018), antes da intervenção prebiótica com B-GOS, avaliou o impacto nutricional das dietas de exclusão. Após a intervenção de B-GOS, os dados mostraram que não houve impacto significativo nos sintomas TGI e no sono embora tenha sido observada uma tendência de redução de desconfortos do GI. Já na combinação do B-GOS e da dieta de exclusão de glúten e caseína houve uma redução significativa nos escores de anti-sociabilidade apoiando que as terapias combinadas tenham um efeito superior sobre os sintomas comportamentais, o que é explicado pela alteração na composição da microbiota intestinal após 6 meses de intervenção. Essa intervenção causou aumento de *B. longum* que é um microrganismo relacionado a redução de estresse e melhora da performance. Apesar de não ter impacto sobre os sintomas GI e sono a suplementação de B-GOS foi eficiente na modulação da microbiota em crianças autistas especialmente de bifidobactérias e bactérias da família *Lachnospiraceae*, que são produtoras de butirato. A suplementação de B-GOS também mostrou uma redução de AA em amostras fecais de crianças com TEA, isso pode ser explicado visto que há um aumento na produção de butirato a qual melhora a saúde intestinal e consequentemente, a absorção de nutrientes, inclusive dos AA, explicando sua diminuição nas fezes.

Essas terapias citadas buscaram um objetivo em comum que é modular os sintomas GI por meio de mecanismos diferentes, como foi mostrado nos artigos. Foi possível verificar que houve uma melhora da composição da microbiota intestinal por uso de probióticos, prebióticos ou por terapia de transplante de microbiota causando consequentemente uma melhora da homeostase intestinal, melhorando então, a permeabilidade da membrana, a absorção intestinal e promovendo a produção de metabólitos benéficos, que estimulem a saúde do organismo. Tudo isso influencia na melhora dos sintomas GI e nos sintomas comportamentais do TEA.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos evidenciaram o papel da microbiota saudável na redução de sintomas comportamentais e gastrointestinais no TEA e os tipos de formas de tratamento apresentados para promover a mudança saudável da microbiota intestinal como: terapia de transplante de microbiota, suplementação de prebióticos ou suplementação de probióticos visam uma melhora da saúde gastrointestinais.

A disbiose causa o Leaky Gut, ou aumento da permeabilidade intestinal que permite a passagem para o sangue de substâncias que geram inflamação crônica, reações alérgicas e produção alterada de Neurotransmissores. Esses efeitos influenciam na ocorrência de sintomas GI em indivíduos com TEA. A suplementação, por melhorar o quadro de disbiose, os sintomas GI e comportamentais do TEA. Essa redução comprova a ligação da microbiota intestinal e desses sintomas tanto de uma forma negativa quanto de uma forma positiva.

O presente estudo pôde contribuir acerca da importância da microbiota sobre a saúde GI e comportamental em crianças com TEA. Ainda é necessária uma maior compreensão desses mecanismos, então são necessários mais estudos que investiguem a modulação da microbiota intestinal para redução desses sintomas.

REFERÊNCIAS

Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Pediatria de Desenvolvimento e Comportamento. **Transtorno do Espectro autista**, 2019. São Paulo, Brasil.

COSTA, MARIA IONE et al. **Diagnóstico genético e clínico do autismo infantil**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]. 1998, v. 56, n. 1. João Pessoa, Brasil.

MAENNER, M. J. et al. **Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites**, Atlanta: MMWR Surveill Summ. 2018

LIU, Feitong et al. **Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review**. Translational psychiatry, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019. Nova York, Estados Unidos da América.

REIS, Helena et al. **Características e Especificidades da Comunicação Social na Perturbação do Espectro do Autismo**: Revista Brasileira de Educação Especial. Rio de Janeiro, 2016.

BRANISTE, Viorica et al. **The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice**. Science translational medicine, v. 6, n. 263, p. 263ra158-263ra158, 2014. Washington, Estados Unidos da América.

DE MACEDO, Beatriz Aguiar. **O PAPEL DOS NEUROTRANSMISSORES NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**. Transtorno do espectro autista: concepção atual e multidisciplinar na saúde, p. 217, 2022. Fortaleza, Brasil.

Autismo afeta cerca de 1% da população | Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (saude.mg.gov.br) Minas Gerais, Brasil.

Baio J, Wiggins et al. **Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites**, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67:1-23. (Arizona, Estados Unidos da América)

Maia, Fernanda Alves et al. **Transtorno do espectro do autismo e idade dos genitores: estudo de caso-controle no Brasil**. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2018, v. 34, n. 8. Montes Claros, Brasil.

Oliveira, Bruna et al. **Canção de José Miguel Wisnik (1948-), músico, compositor, ensaísta, professor de literatura brasileira. : deslocamentos do olhar da Nutrição sobre o comer de crianças autistas**. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação* [online]. 2020, v. 24. Tatuí, São Paulo.

REIS, A. C. et al. **Signs and symptoms suggestive of intestinal dysbiosis in the brazilian population: a literature review**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e56111932094, 2022. Picos, Brasil.

Riccio P, Rossano R. **Undigested Food and Gut Microbiota May Cooperate in the Pathogenesis of Neuroinflammatory Diseases: A Matter of Barriers and a Proposal on the Origin of Organ Specificity**. *Nutrients*. 2019. Basel, Suíça.

BAPTISTA, Patricia Fukuda de Siqueira. **Evaluation of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: relation with serotonin serum levels and dietary**. 2013. 68 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, Brasil.

Bueno, Aline Lopes; Czepielewski, Mauro Antônio. **O recordatório de 24 horas como instrumento na avaliação do consumo alimentar de cálcio, fósforo e vitamina D em crianças e adolescentes de baixa estatura**. *Revista de Nutrição* [online]. 2010, v. 23, n. 1. Porto Alegre, Brasil.

BAGANHA, Sarah Celestino; PEREIRA, Érika Aparecida Azevedo. **AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E O CONSUMO DE ANTIOXIDANTES DURANTE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**. 2018. Três Pontas, Brasil.

MONTEIRO, Manuela Albernaz et al. **Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions**. Revista Paulista de Pediatria, v. 38, 2020. São Paulo, Brasil.

SHERMAN, Hannah Tayla et al. **Carbon Monoxide (CO) Correlates with Symptom Severity, Autoimmunity, and Responses to Probiotics Treatment in a Cohort of Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): a Post-hoc Analysis of Randomized Controlled Trial**. 2022. Charlestown, Estados Unidos da América.

KANG, Dae-Wook et al. **Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study**. Microbiome, v. 5, n. 1, p. 1-16, 2017. Londres, Inglaterra.

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

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

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

SANCTUARY, Megan R. et al. **Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal**

symptoms. PloS one, v. 14, n. 1, p. e0210064, 2019. Davis, Estados Unidos da América,

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

CHEN, Ye et al. **FTACMT study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of faecal microbiota transplantation for autism spectrum disorder.** BMJ open, v. 12, n. 1, p. e051613, 2022. Shanghai, China.

COLLEN, Alanna. **10% Humano.** 1.ed. Rio de Janeiro: Sextante, 2016.

OBRENOVICH, Mark EM. **Leaky gut, leaky brain?** Microorganisms, v. 6, n. 4, p. 107, 2018.

DE OLIVEIRA TONINI, Ingrid Gabriela; VAZ, Diana Souza Santos; MAZUR, Caryna Eurich. **Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais.** Research, Society and Development, v. 9, n. 7, p. e499974303-e499974303, 2020. Guarapuava, Brasil.

FERNSTROM, John D. **Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans.** The Journal of Nutrition, v. 142, n. 12, p. 2236S-2244S, 2012. Pittsburgh, Pensilvânia.

O'MAHONY, Siobhain M. et al. **Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis.** Behavioural brain research, v. 277, p. 32-48, 2015.

DO CARMO CUPERTINO, Marli et al. **Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro.** ABCS Health Sciences, v. 44, n. 2, 2019. Santo André, Brasil.

CAPELA, Joana Brigida Conceição. **Será a Disbiose Intestinal um fator de risco para o desenvolvimento de Esquizofrenia?**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa (Portugal).

ALMEIDA, Luciana Barros et al. **Disbiose intestinal**. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 24, n. 1, p. 58-65, 2009. São Paulo, Brasil.

MARTIN, Clair R. et al. **The brain-gut-microbiome axis**. Cellular and molecular gastroenterology and hepatology, v. 6, n. 2, p. 133-148, 2018.

VERAS, Rafael dos Santos Cruz; NUNES, Carlos Pereira. **CONEXÃO CÉREBRO-INTESTINO-MICROBIOTA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, v. 1, n. 1, 2019. São, Paulo, Brasil

POSAR, Annio; VISCONTI, Paola. **Autismo em 2016: necessidade de respostas**☆. Jornal de Pediatria, v. 93, p. 111-119, 2017. São Paulo, Brasil.

NG, Michelle et al. **Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013**. Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice, v. 37, n. 1, p. 1, 2017.

Tomova A, Husarova V et al. **Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia**. Physiol Behav. 2015;138:179-87. Long Island city, Estados Unidos da América.

OMS: Propriedades saudáveis e nutricionais de probióticos em alimentos incluindo leite em pó com bactérias de ácido láctico vivo, uma consulta especializada da FAO/OMS. Córdoba, Argentina, 1 a 4 de outubro de 2001.

DINAN, TG et al. **Psychobiotics: A novel class of psychotropic**. Biol Psychiatry 74:720–726, 2013. New York, Estados Unidos da América.

GRIMALDI, R, et al. **In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children.** FEMS Microbiol Ecol. 2017;93:1–10. Manchester, Inglaterra.