FUNDAMENTOS E PRÁTICAS

PEDIÁTRICAS E NEONATAIS

Edição XXIV

Capítulo 1

DISBIOSE INTESTINAL E PROBIÓTICOS NO TEA PEDIÁTRICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ISADORA PAIVA ABBONDANZA[1]
GIULIANA RUZENE LUCIANO[1]
MANUELA FERNANDES LOPES MILLER [1]
ISABELA PASSOS DE OLIVEIRA[1]
MURILO BANDEIRA PISTONI[1]
BRUNO DA SILVA OLIVEIRA[1]
MARIA DE FATIMA DE CAMPOS MARCIANO[2]

[1]Discente – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
[2]Docente - Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Palavras-chave: *Probióticos; Disbiose; Autismo*

DOI 10.59290/978-65-6029-243-7.1

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação social e pela presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. No entanto, além dos sintomas centrais, uma série de manifestações concomitantes, como distúrbios gastrointestinais, alterações de sono, ansiedade e hiperatividade são frequentemente negligenciadas nas intervenções clínicas. Dentre essas manifestações, os sintomas gastrointestinais são especialmente prevalentes, sendo comumente relatados em crianças com TEA constipação, diarreia, distensão abdominal, dor à evacuação e vômitos.

Estudos têm demonstrado que tais sintomas gastrointestinais estão associados a comportamentos desadaptativos como automutilação, agressividade, comportamentos estereotipados e regressão da linguagem, sugerindo uma possível conexão entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a manifestação do quadro neurológico.

Nos últimos anos, a microbiota intestinal tem recebido crescente atenção científica, especialmente por sua complexa interação com o sistema nervoso central por meio do chamado eixo intestino-cérebro. Esse eixo opera por vias neurológicas, imunológicas e endócrinas, influenciando diretamente aspectos da cognição, comportamento social e regulação emocional. Estudos indicam que a microbiota intestinal de crianças com TEA apresenta alterações significativas em sua composição, e que a gravidade dos sintomas gastrointestinais pode estar diretamente relacionada à disbiose intestinal.

Nesse cenário, a modulação da microbiota intestinal com o uso de probióticos tem se destacado como uma abordagem terapêutica potencialmente segura e eficaz. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Food and Drug Administration* (FDA), probióticos são definidos como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro".

Sob esse foco, diante da crescente prevalência do TEA e a urgência em ampliar as possibilidades terapêuticas voltadas a seus sintomas associados, torna-se essencial aprofundar o entendimento sobre o papel da microbiota intestinal nesse transtorno. Este artigo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a relação entre disbiose intestinal e TEA, com foco nos sintomas gastrointestinais e comportamentais. Além disso, busca-se explorar o potencial dos probióticos como ferramenta terapêutica complementar no manejo clínico de indivíduos com TEA.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica, por meio de pesquisas na bases de dados: *Web of Science.* Foram utilizados os descritores *Decs/-MeSH: "Autism", "Probiotics" e "Dysbiosis",* combinados pelo operador booleano *AND*.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2020 a 2025, com texto completo disponível na íntegra, e que abordassem o uso de probióticos em crianças com transtorno do espectro autista. Foram excluídos relatos e séries de caso, duplicatas, artigos disponíveis apenas em formato de resumo, os que não tratavam diretamente do tema investigado e os que não atendiam aos demais critérios de elegibilidade.

A busca resultou na identificação de 22 artigos relevantes, os quais foram organizados em uma planilha do "*Google Sheets*". Para cada artigo foram registradas as seguintes informações: título, editora, autores, palavras-chave e número de citações. Após essa etapa, os artigos

selecionados foram apresentados de forma descritiva, de modo a evidenciar os tópicos de maior relevância e impacto discutidos na literatura revisada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura, observa-se divisão de opiniões sobre o uso de probióticos no tratamento do TEA. De um total de 22 artigos selecionados, 8 são estudos experimentais, sendo 6 deles randomizados: Zhang, Kong e Wang, realizados com crianças, e Dugyala, Nettleton e Mintál, com modelos animais. Mousa conduziu um estudo experimental in vitro com culturas celulares humanas, enquanto Nagwa realizou um estudo clínico não randomizado em crianças. Os 14 artigos restantes são revisões sistemáticas da literatura (ZHANG, 2022; KONG *et al*., 2020; WANG *et al*., 2020; DUGYALA *et al*., 2020; NETTLETON *et al*., 2021; MINTÁL *et al*., 2022; MOUSA *et al*., 2023; NAGWA *et al*., 2022).

Dentre os 22 estudos, 12 apresentaram resultados favoráveis ao uso de probióticos. Embora a maioria reconheça que mais estudos clínicos em humanos são necessários e que, em muitos casos, as amostras são pequenas e os testes em humanos limitados, alguns estudos se destacaram. Nagwa observou melhora significativa no sono e na ansiedade em pacientes com TEA, enquanto Mintál e Patel relataram melhora no comportamento social, com redução de comportamentos repetitivos após a suplementação com probióticos. Diamanti também evidenciou a restauração da microbiota intestinal após o uso de probióticos, especialmente em pacientes que haviam sido previamente tratados com antibióticos. Além disso, Abdellatif, em uma revisão sistemática, concluiu que o uso de probióticos pode reduzir a inflamação intestinal, o que, por sua vez, melhora os sintomas gastrointestinais e comportamentais associados ao TEA (NAGWA *et al*., 2022; MINTÁL *et al*., 2022; PATEL *et al*., 2022; DIAMANTI *et al*., 2022; ABDELLATIF, 2020).

Por outro lado, 8 dos 22 artigos apresentaram resultados inconclusivos, indicando a necessidade de mais investigações para confirmar os potenciais benefícios dos probióticos no tratamento de pacientes com TEA. Fatores como a variabilidade nas metodologias dos estudos, as diferenças nas cepas de probióticos utilizadas e a pequena amostragem clínica foram apontados como limitações, dificultando uma conclusão definitiva. Sanlier e Kocabas destacou a dificuldade em determinar se a disbiose observada em pacientes com TEA é uma causa direta do transtorno ou uma consequência, o que é crucial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes. Cristofori também apresentou resultados mistos, sugerindo que a variação entre os estudos impede uma confiança plena nos dados existentes (SANLIER & KOCABAS, 2023; CRISTOFORI *et al*., 2021).

Apenas 2 estudos se mostraram contrários ao uso de probióticos: Mousa e Kumar. Ambos não focaram exclusivamente no TEA, mas em outras comorbidades e distúrbios, como Alzheimer, doenças autoimunes e o envelhecimento. Mousa alertou para o risco de resposta inflamatória em células intestinais (Caco-2) e para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana com o uso de probióticos, enquanto Kumar destacou os potenciais efeitos colaterais dos probióticos, como translocação bacteriana, efeitos de metabólitos tóxicos e estimulação imune, recomendando uma avaliação individualizada para cada paciente (MOUSA *et al*., 2023; KUMAR *et al*., 2024.

Além do uso de probióticos, outras abordagens terapêuticas também foram exploradas nos estudos analisados. Dentre os 22 artigos, 7 abordaram o uso de prebióticos: Wang, Alluhaim, Nettleton, Martínez-González, Zhang,

Sanlier, Kocabas, Guevara-González. (WANG *et al*., 2020; ALLUHAIM, 2021; NETTLETON *et al*., 2021; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ *et al*., 2020; ZHANG *et al*., 2024; SANLIER & KOCABAS, 2023; GUEVARA-GONZÁLEZ *et al*., 2022).

Segundo a definição da *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), "prebióticos são substratos seletivamente utilizados por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde do indivíduo."

Os resultados encontrados, no entanto, foram variados. Em modelos animais, foi observado um efeito negativo dos prebióticos sobre o comportamento social, com agravamento de comportamentos disfuncionais (NETTLETON *et al*., 2021). Curiosamente, quando associado ao uso de *Lactobacillus* como probiótico, houve melhora da sociabilidade e redução de movimentos repetitivos, sugerindo um efeito benéfico mais claro dos probióticos em relação aos sintomas comportamentais do TEA. Esses resultados sugerem que, enquanto os prebióticos podem ter efeitos positivos em certos comportamentos, eles também podem exacerbar outros sintomas relacionados ao TEA. Os autores concluem que são necessárias mais pesquisas para entender completamente os efeitos dos prebióticos no contexto do TEA.

De fato, estudos destacam potencial dos probióticos, mas reforçam que ainda faltam evidências robustas para confirmar a eficácia dos prebióticos no tratamento do TEA. Outro estudo, por sua vez, investigou a ação combinada de fruto-oligossacarídeos (FOS), um tipo de prebiótico, com probióticos (GUEVARA-GONZÁLEZ *et al*., 2022; WANG *et al*., 2020). Os resultados indicaram uma modulação positiva da disbiose intestinal e melhora de sintomas gastrointestinais e comportamentais. Essa combinação atua de forma simbiótica, em que o prebiótico estimula o crescimento e a fixação dos probióticos no intestino, potencializando seus efeitos. Além disso, foi observada redução do estado hiper-serotoninérgico e melhora no metabolismo da dopamina, dois fatores frequentemente alterados em pacientes com TEA.

Complementando essas intervenções, Kong avaliou o uso de spray nasal de ocitocina como uma estratégia neurocomportamental associada aos probióticos. No entanto, os resultados ainda são inconclusivos, uma vez que o estudo permanece em andamento. (KONG *et al*., 2020)

Em síntese, os resultados desta revisão indicam que, embora os probióticos apresentem potencial terapêutico significativo na gestão de sintomas associados ao TEA, ainda há lacunas relevantes na literatura. A implementação de protocolos clínicos padronizados, a realização de estudos multicêntricos com amostras robustas e o acompanhamento a longo prazo são etapas essenciais para que se possa estabelecer, com maior segurança, o papel dos probióticos na prática clínica pediátrica voltada às crianças com TEA. Adicionalmente, é necessário aprofundar a investigação sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na relação entre disbiose intestinal e manifestações neurológicas, o que poderá contribuir para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura permitiu reunir e analisar evidências relevantes sobre a associação entre disbiose intestinal e manifestações clínicas do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em crianças, destacando o crescente interesse no uso de probióticos como abordagem terapêutica complementar. Verificou-se que alterações na composição da microbiota intestinal são frequentemente observadas em pacientes

pediátricos com TEA, especialmente na presença de sintomas gastrointestinais persistentes e quadros comportamentais exacerbados.

Este estudo indica que crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresentam maior predisposição a alterações na microbiota intestinal, o que contribui significativamente para o surgimento ou agravamento de sintomas gastrointestinais e comportamentais. A análise dos dados evidencia que a disbiose intestinal pode influenciar negativamente o bem-estar físico e neurológico dessas crianças, afetando diretamente sua qualidade de vida e a dinâmica familiar.

Diante desse panorama, observou-se um crescente interesse no uso de probióticos para modular a microbiota intestinal e, por consequência, influenciar positivamente o eixo intestino-cérebro. Os estudos analisados relataram melhoras clínicas em aspectos gastrointestinais e comportamentais após o uso de probióticos, embora os resultados ainda variem quanto às cepas utilizadas, duração do tratamento e perfil dos pacientes. Os estudos analisados demonstram melhora clínica em múltiplos aspectos após o uso controlado de probióticos, sugerindo benefícios que vão além do trato gastrointestinal.

Ainda são necessários mais estudos com maior rigor metodológico, que adotem amostragens representativas, delineamentos padronizados e acompanhamentos em longo prazo. A continuidade de investigações nessa área é fundamental para o desenvolvimento de estratégias clínicas baseadas em evidências, que aliem segurança, efetividade e impacto positivo no cuidado integral de crianças com TEA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELLATIF, A. The promising role of probiotics in managing the altered gut in autism spectrum disorders. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 11, p. 4159, 2020.

ALLUHAIM, A. Potential effect of probiotics on the modulating of gut microbiota in autism spectrum disorders (ASD). Journal of Pharmaceutical Research International, v. 33, n. 24, p. 1-8, 2021.

BARBA-VILA, S.; JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, M.; ORTEGA, M. A. Probiotics in autism spectrum disorders: a systematic review of clinical studies and future directions. Nutrition Reviews, v. 83, n. 2, p. 329-345, 2024.

CRISTOFORI, F. *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. Physiology and Behavior, v. 234, p. 113-118, 2021.

DIAMANTI, A.; PAPANDREA, C.; COLISTRA, G. *et al.* Exposure to antibiotics and neurodevelopmental disorders: could probiotics modulate the gut–brain axis? Nutrients, v. 14, n. 1, p. 1-15, 2022.

DUGYALA, S. *et al*. Putative modulation of the gut microbiome by probiotics enhances preference for novelty in a preliminary double-blind placebo-controlled study in ferrets. Animal Microbiome, v. 2, n. 14, 2020.

FENG, Y.; CHEN, Y.; LIU, Y. *et al*. Can probiotic supplements improve the symptoms of autism spectrum disorder in children? A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 100, n. 5, p. e24567, 2021.

FENG, Y.; LI, W.; ZHAO, Y. *et al*. A review of probiotics in the treatment of autism spectrum disorders: perspectives from the gut–brain axis. Frontiers in Microbiology, v. 14, p. 1123462, 2023.

GUEVARA-GONZÁLEZ, RG.; GARCÍA-CANO, J.; SALGADO, L. The effects of probiotics and prebiotics on gastrointestinal and behavioural symptoms in autism spectrum disorder. Current Nutrition and Food Science, v. 18, n. 2, p. 1-10, 2022.

KONG, X.; ZHOU, Y.; HUANG, Y. Probiotics and oxytocin nasal spray as neuro-social-behavioral interventions for patients with autism spectrum disorders: a pilot randomized controlled trial protocol. Pilot and Feasibility Studies, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2020.

KUMAR, H.; PANKAJ, S.; LAKSHMI, T. *et al*. Probiotics as modulators of gut-brain axis for cognitive deve-lopment. Frontiers in Pharmacology, v. 15, p. 1348297, 2024.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, AE.; MORENO-ROJAS, R.; GONZÁLEZ-DOMENECH, P. Prebiotics, Probiotics and Fecal Microbiota Transplantation in Autism: A Systematic Review. Revista de Psiquiatría y Salud Mental, v. 13, n. 3, p. 150-164, 2020.

MINTÁL, B.; FÜLÖP, F.; BÁNKI, Z. *et al.* Novel probiotic treatment of autism spectrum disorder associated social behavioral symptoms in two rodent models. Frontiers in Behavioral Neuroscience, v. 16, p. 1-12, 2022.

MOUSA, WK.; CHEW, R.; LAI, D. *et al.* Probiotics modulate host immune response and interact with the gut microbiota: shaping their composition and mediating antibiotic resistance. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 18, p. 13783, 2023.

NAGWA, A.; ELNAGAR, R.; FARAG, M. Molecular characterization of probiotics and their influence on children with autism spectrum disorder. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2022.

NETTLETON, JE.; CLARKE, ST.; PEARSON, CM. *et al.* Prebiotic, probiotic, and synbiotic consumption alter behavioral variables and intestinal permeability and microbiota in BTBR mice. Nutrients, v. 13, n. 9, p. 1-15, 2021.

PATEL, RM.; DENNING, PW.; KAO, LS. A systematic review of mixed studies exploring the effects of probiotics on gut-microbiome to modulate therapy in children with autism spectrum disorder. Journal of Pediatric Gastroenterol ogy and Nutrition, v. 74, n. 3, p. 1-10, 2022.

SANLIER, N.; KOCABAS, S. The effect of probiotic, prebiotic and gut microbiota on ASD: a review and future perspectives. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 63, n. 15, p. 2319-2330, 2023.

SKOWROŃSKA, M. Use of probiotics in the treatment of selected psychiatric disorders. Archives of Psychiatry and Psychotherapy, v. 25, n. 1, p. 5-14, 2023.

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

ZHANG, M.; LI, H.; WU, C. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: a study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open, v. 12, n. 3, p. e052345, 2022.

ZHANG, M.; WU, C.; YANG, J. Probiotics and prebiotics in the treatment of autism spectrum disorder: a narrative review. Journal of Integrative Neuroscience, v. 23, n. 1, p. 1-10, 2024.