

**O eixo cérebro-intestino na perturbação do
espetro do autismo: o uso de probióticos
como terapêutica adjuvante – Revisão
Literária**

Inês Margarida Rego Teixeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
Mestrado Integrado

Orientador: Mestre Ana Margarida Leitão Moreira

março 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Inês Margarida Rego Teixeira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 50547 do Mestrado Integrado De Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26 /03/2024



Folha em branco

Agradecimentos

Começo por agradecer à minha orientadora, Dra. Ana Margarida, por toda a disponibilidade e carinho ao longo da elaboração desta revisão. Pela confiança, incentivo e todo o apoio.

Agradeço à Dra. Graça Gabriel, da Universidade da Beira Interior, pelo tempo disponibilizado e pelas orientações em como iniciar uma pesquisa científica e de como usar as bases de dados disponíveis da melhor forma possível.

Às minha amigas Joana e Beatriz, e aos meus colegas, que foram ombro amigo desde o meu primeiro dia na Covilhã e que fizeram toda esta caminhada ainda mais prazerosa. A todos os meus amigos que mesmo fora da Faculdade são para mim pilares fundamentais ao meu crescimento.

Um agradecimento enorme ao meu irmão Filipe que me ajudou não só a iniciar o processo de construção desta revisão assim como me orientou de forma valiosa nos procedimentos científico desta.

Agradeço de forma especial aos meus pais por todo o acompanhamento e amor que me deram mesmo antes de iniciar este percurso. Em particular à minha mãe que fomentou em mim o interesse pelo desenvolvimento infantil e pedopsiquiatria. À minha mãe, a quem dedico todo o meu trabalho, pela disponibilidade e amor em todos os momentos na construção desta dissertação.

Folha em branco

Resumo

Introdução: A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma patologia do neurodesenvolvimento, da qual faz parte um conjunto heterogêneo de quadros clínicos com grande variabilidade na sua apresentação clínica, e da qual se destacam défices na comunicação e interação social. A PEA pode acarretar assim impacto significativo quotidiano, incluindo na vida familiar, escolar e profissional. Com vista a refletir sobre a melhoria de cuidados médicos, justifica-se sobejamente aprofundar terapêuticas que promovam a melhoria clínica no neurodesenvolvimento, nomeadamente no comportamento e maior disponibilidade para a socialização. Cada vez mais é discutida a relação bidirecional do eixo cérebro-intestino e a sua influência adjuvante na terapêutica em vários quadros psicopatológicos, tais como na ansiedade, depressão, hiperatividade/défice de atenção, e também na PEA, entre outros.

Objetivos: Esta dissertação tem por objetivo estudar as alterações do eixo cérebro-intestino na PEA, novas terapêuticas nesta área, assim como refletir sobre o impacto da alteração da microbiota intestinal na terapêutica com probióticos

Metodologia: Foi feita uma pesquisa sobre os tópicos PEA, microbioma, eixo cérebro-intestino e probióticos na PubMed, B-on e EBSCO. Esta foi completada em Dezembro de 2023. Foram selecionados 10 estudos de um total inicial de 159 artigos. A informação recolhida diz respeito aos participantes, características do estudo, métodos de análise e principais resultados. Adicionalmente foram lidos e incluídos artigos pertinentes à construção desta revisão literária. No final da análise dos estudos e da avaliação dos resultados considerados, procedeu-se à síntese narrativa dos achados encontrados.

Resultados: Dos 85 artigos inicialmente apurados, foram selecionados 10 estudos. Embora tenham sido relatados resultados em diferentes campos, os estudos apresentaram consenso a nível das conclusões obtidas, nomeadamente no que diz respeito à sintomatologia GI e comportamental.

Conclusão: Os estudos analisados suportam a existência de benefício na melhoria de sintomas GIs e comportamentais assim como melhoria nos padrões inflamatórios intestinais e microbiota através da toma de probióticos.

Palavras-chave

Perturbação do Espectro do Autismo; Crianças; Psiquiatria da Infância e Adolescência;
Microbioma; Probiótico;

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental pathology, which includes a heterogeneous set of clinical conditions with great variability in its clinical presentation and which highlights deficits in communication and social interaction. ASD can therefore have a significant impact on daily life, including family, school, and professional life. With the goal of reflecting on the improvement of medical care, it is highly justified to delve deeper into therapies that promote clinical improvement in neurodevelopment, particularly in behavior and greater availability for socialization. The bidirectional relationship between the brain-gut axis and its adjuvant influence in therapy in various psychopathological conditions such as anxiety, depression, hyperactivity/attention deficit, and ASD, among others, is increasingly being discussed.

Objectives: This dissertation aims to study changes in the brain-gut axis in ASD, new therapies in this area, as well as reflect on the impact of probiotic therapy in changes in the intestinal microbiota.

Methodology: A search was done on the topics of ASD, microbiome, brain-gut axis and probiotics in PubMed, B-on and EBSCO. This was completed in December 2023. 10 studies were selected from an initial total of 159 articles. The information collected concerns participants, study characteristics, analysis methods and main results. In addition, articles that are relevant to the construction of this review were read and included. At the end of the analysis of the studies and the evaluation of the results considered, it was made a synthesis of the results found.

Results: Of the 85 articles initially investigated, 10 studies were selected. Although results have been reported in different fields, studies have reached consensus on their conclusions, particularly regarding the gastrointestinal tract and behavioural symptoms.

Keywords

Autism Spectrum Disorder; Children; Child and Adolescent Psychiatry; Brain-gut axis; Probiotic.

Folha em branco

Índice

Capítulo 1. Introdução.....	1
1.1 Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)	1
Secção 1.1.1 – Introdução e escolha do tema.....	1
Secção 1.1.2 – Perspetiva Histórica	2
Secção 1.1.3 – Epidemiologia, Prevalência.....	4
Secção 1.1.4 – Etiologia e Fatores de Risco	5
Secção 1.1.5 – Caraterísticas Clínicas	6
Secção 1.1.6- Diagnóstico.....	9
Secção 1.1.7 – Intervenção e Tratamento	12
1.2 Eixo Cérebro-Intestino	16
Secção 1.2.1 – Introdução	16
Secção 1.2.2 - Microbiota Intestinal: Composição e Importância.....	16
Secção 1.2.3 - Eixo Cérebro-Intestino e Microbiota Intestinal	17
Secção 1.2.4 - Microbiota em crianças com PEA.....	17
Secção 1.2.5 - Probióticos	19
Capítulo 2. Objetivos	21
Capítulo 3. Métodos	23
Secção 1. Critérios de Inclusão	23
Secção 2. Critérios de Exclusão	23
Secção 3. Pesquisa	23
Secção 4. Seleção de estudos	24
Secção 5. Extração de dados.....	25
Capítulo 4. Resultados	27
Secção 1. Caraterização geral dos estudos	27
Secção 2. Resultados específicos dos estudos	34
Capítulo 5. Discussão	45
Capítulo 6. Conclusão e Perspetivas Futuras	49
Capítulo 7. Bibliografia.....	50

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Diagrama PRISMA 2020 (109).....	24
--	----

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos do DSM-5-TR para a PEA (15)	11
Tabela 2 - Características gerais dos estudos	28

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ABA	Applied behavior analysis
ABC	Aberrant Behavior Checklist
ABAS-II	Adaptive Behavior Assessment System—Second Edition
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule—Second Edition
ADOS/ADI-R	Autism Diagnostic Observational Schedule/Autism Diagnostic Interview – Revised
ADOS-CSS	Autism Diagnostic Observation Schedule - calibrated severity score
AFU	Active Fluorescent Units
ASA	Autism Society of America
ASD	Autism Spectrum Disorder
ASQP	Anxiety Screening Questionnaire for parents.
ASRS	Psycho-Educational Profile - Autism Spectrum Rating Scale
ATEC	Autism Treatment Evaluation Checklist
BCP	Bovine Colostrum Product
BHE	Barreira hematoencefálica
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBCL	Child Behavior Checklist
CDCP	Center for Disease Control and Prevention
CDI	Communicative Development Inventories
CHARGE GIH	Childhood Autism Risks from Genetics and Environment Gastrointestinal History
CID	Classificação Internacional de Estatística
CSHQ	Children’s Sleep Habits Questionnaire
DC	Diagnostic Classification
DISCO	Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders
DIR	Developmental, Individual-differences, and Relationship-based model
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition, Text Revision

DSM-5-TR	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5. ^a edição
EEG	Eletroencefalograma
EIBI	Early Intensive Behavioural Intervention
GI	Gastrointestinal
GIs	Gastrointestinais
GMDS-R	Griffiths Mental Development Scales—Extended Revised
GSI	Gastro-Intestinal Severity index
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
MCDT	Meios complementares de diagnóstico e tratamento
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MPO	Mieloperoxidase plasmática
NFκB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PDAH	Perturbação de Déficit de Atenção e Hiperatividade
PEA	Perturbação do Espectro do Autismo
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEP	Psycho-Educational Profile
POC	Perturbação Obsessiva Compulsiva
PPD	Perturbações Pervasivas do Desenvolvimento
PRAS-ASD	Parent-Rated Anxiety Scale for ASD
PSI	Parenting Stress Index
PSSI	Parental Overall Distress Score
QPGS-RIII	Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome III Version
RBS-R	Repetitive Behavior Scale-Revised
RFP	Resting Frontal Power
RM CE	Ressonância magnética cranioencefálica
SCQ	Social Communication Questionnaire
SOE	Sem Outra Especificação
SSP	Short Sensory Profile
SSRI	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

SRS	Social Responsiveness Scale
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UFC	Unidade Formadora de Colônias
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scale
WHO	World Health Organization
6-GSI	6-Item Gastrointestinal Severity Index

Capítulo 1. Introdução

1.1 Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)

Secção 1.1.1 – Introdução e escolha do tema

No âmbito da medicina, a relação entre o cérebro e o intestino, particularmente no contexto da PEA, revelou-se um campo de investigação promissor. A escolha deste tema apresenta-se também relevante no contexto da língua portuguesa, uma vez que a discussão sobre o eixo cérebro-intestino no autismo ainda carece de uma abordagem abrangente e aprofundada na nossa língua. A importância de abordar este tema em português reside na necessidade de disponibilizar informações atualizadas e fundamentadas aos profissionais de saúde e pesquisadores que atuam neste idioma, assim como às famílias e cuidadores de indivíduos com esta perturbação.

No contexto atual da pesquisa, o papel dos probióticos como terapêutica adjuvante tem ganho destaque, oferecendo uma abordagem inovadora e potencialmente eficaz para o manejo de sintomas associados à PEA. A inclusão desta perspectiva terapêutica na investigação não apenas expande o escopo de tratamentos disponíveis, mas também promove uma visão mais holística da abordagem médica, considerando a interconexão entre o cérebro e o sistema digestivo.

No dia 14 de novembro de 2023 realizei uma pesquisa na base de dados “*Web of Science*” (<https://www.webofscience.com/wos/pqdt/basic-search>), na *ProQuest Dissertations & Theses Citation Index* (pesquisa: “*autis* (Topic) and Probiotic* OR Synbiotic* (Topic)*”), na qual foram apenas encontrados dois resultados para dissertações semelhantes mas que careciam de artigos científicos mais recentes, sendo que estas foram publicadas em 2021 e 2007. Ao fazer outra pesquisa com a fórmula: “*autis* (Title) and Probiotic* OR Synbiotic* (Title)*”, foi apenas encontrada uma revisão em português publicada em 2021 e outras publicações em inglês publicadas em 2021 e em anos anteriores – sendo que também estas carecem de estudos mais recentes.

Em resumo, a escolha deste tema não apenas aborda uma lacuna significativa na literatura científica em língua portuguesa, mas também se insere num contexto terapêutico contemporâneo, oferecendo uma perspectiva promissora para a melhoria da qualidade de vida de indivíduos afetados pela PEA.

Secção 1.1.2 – Perspetiva Histórica

A palavra ‘autismo’ tem origem no termo Grego “*autos*”, que significa “si próprio”, descrevendo o sintoma de isolamento social. (1)

O quadro clínico do autismo foi inicialmente descrito pelo psiquiatra Eugen Bleuler (1) em 1911 em pacientes que apresentavam dificuldades de socialização e maior interesse por objetos do que por pessoas. Esta patologia era então confundida com a esquizofrenia infantil e incapacidade intelectual. (1)

Em 1943 o psiquiatra Leo Kanner (1) descreveu o autismo como uma “Perturbação autista do contacto afetivo”. Conhecido mais tarde como “autismo de Kanner” (1) ou “autismo infantil precoce”, associado a crianças com “(...) uma incapacidade para se relacionarem com as pessoas e situações do modo habitual, desde o início da sua vida.” (1), definição esta já mais próxima da atual. (1,2) Em 1944 Hans Asperger (2,3) publicou o artigo “Psicopatia autística na infância” – onde descreve crianças com características similares às estudadas por Kanner, mas que apresentavam capacidades de aprendizagem superiores à média. Em 1981, Lorna Wing (2,3), utilizando os trabalhos realizados por Hans Asperger, utilizou o termo “Síndrome de Asperger” que foi posteriormente introduzido em DSM-IV como uma categoria das Perturbações Globais do Desenvolvimento. (2)

Sendo as teorias iniciais do autismo na sua maioria baseadas em correntes da psicologia, o processo de associar o autismo a fatores biológicos demorou alguns anos a ser realizado. (1)

Kanner e Asperger (2) descreveram os seus pacientes como tendo personalidades semelhantes às dos seus pais, mas sem relacionarem tal com fatores genéticos. Kanner (2) relatou que algumas mães teriam atitudes focadas nas necessidades maternas e não propriamente afetivas e como sendo essa uma das possíveis causas para o autismo dos seus filhos. (2) Tal descrição levou a uma visão depreciativa da etiologia desta, assim como a sua relação com uma educação parental fria. Assim, deu-se origem à criação de teorias psicogénicas do autismo, e à sua associação ao conceito de “mãe frigorífico” de Bettelheim. (1,2)

Kanner, pioneiro na identificação do autismo, demonstrou com o seu trabalho (4) as diferenças entre autismo e esquizofrenia. No autismo não se verificava deterioração mental, os sintomas estariam presentes desde os primeiros anos de vida, e os pacientes

não apresentavam alucinações, ao contrário do que se pode encontrar em pacientes com esquizofrenia. (2)

Bruno Bettelheim (5) quando deparado com os trabalhos de Kanner vem a afirmar que a negligência emocional estaria na base do autismo e defender a necessidade de ser realizada uma “parentectomia”, levando a que muitas crianças fossem institucionalizadas. Esta teoria prevaleceu até às décadas de 1960 e 1970, até finalmente surgir uma compreensão do papel da biologia e da genética no autismo. (1)

Os próprios pais contestaram as teorias anteriormente mencionadas, influenciando a procura científica para explicações alternativas. Por exemplo, Bernarn Rimland (2), psicólogo e pai de uma criança com autismo, era defensor de que deveria existir uma causa neurológica, desenvolvendo várias investigações nesta área e formando a “Austin Society of America” (ASA). Também nessa mesma época se verificou um aumento na documentação de casos de autismo. Coincidindo com a época de introdução de vacinas levou a que a comunidade científica colocasse a hipótese de ser esta uma das etiologias da PEA, embora tal nunca tenha sido provado. (2)

Michael Rutter foi também impulsionador do abandono das teorias psicogénicas do autismo, tendo realizado descobertas no âmbito das implicações genéticas nesta perturbação (como o estudo que fez em 1977 em gémeos monozigóticos e dizigóticos(6)). (1)

Tanto Lorna Wing como Michael Rutter influenciaram o início de uma abordagem neuropsicológica e biológica do autismo.(2) Nos anos 60 Michael Rutter definiu características específicas do autismo e a importância do aparecimento precoce da linguagem e desenvolvimento cognitivo como fatores prognósticos.(2) Produziu também artigos (7,8) que realçaram o papel da base genética no autismo e a pertinência de uma maior frequência de características mais ligeiras em familiares de crianças com autismo. (2)

Lorna Wing realizou um estudo (9) de grande relevância onde conclui que o autismo se apresenta como um *continuum*, onde existem défices sociais com diferentes manifestações mas sem fronteiras definidas, contribuindo para um “*spectrum*” de perturbações relacionadas entre si. Este estudo revela a grande variedade na gravidade entre diferentes casos. (2)

Em 1980 foi publicado o DSM-III (pela Associação Americana de Psiquiatria)(10), onde são descritas as bases do diagnóstico para o autismo, bases estas que foram sendo

aperfeiçoadas nas edições seguintes do DSM. O autismo deixou de ser visto como uma forma precoce de esquizofrenia ou psicose infantil. (1,2)

Surge em 2013 o DSM-5 (pela Associação Americana de Psiquiatria)(11). Anteriormente as Perturbações Globais do Desenvolvimento incluíam a Perturbação Autística, a Perturbação de Rett, a Perturbação Desintegrativa da Segunda Infância, a Perturbação de Asperger e a Perturbação Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (SOE). No entanto, a descoberta de uma associação genética ao Síndrome de Rett e a dificuldade de caracterização da Perturbação Desintegrativa da Segunda Infância, conduziu à génese dos diagnósticos das Perturbações do Espectro do Autismo onde se incluíam a PEA, Síndrome de Asperger e a Perturbação Global do Desenvolvimento SOE. (2,11–14) Estes diferentes quadros (à excepção da Síndrome de Rett por ter origem numa mutação genética) são agora descritos como PEA que possui variadas apresentações (ao invés da antiga definição “Perturbações Pervasivas do Desenvolvimento” (PPD)). (1,2) A edição atualmente em vigor é a DSM-5-TR (*Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*)(15).

Secção 1.1.3 – Epidemiologia, Prevalência

A prevalência da PEA tem vindo a aumentar desde a década de 1940 – altura em que os estudos epidemiológicos realizados referiam uma prevalência de PEA entre 2 a 4 em cada 10000 crianças (16–18). Atualmente o *Center for Disease Control and Prevention (CDCP)* refere que a PEA afeta 27.6 em cada 10000 crianças nos Estados Unidos da América (19). A CDCP afirma que esta perturbação ocorre em todos os grupos raciais, étnicos e socioeconómicos. (19) Segundo o CDCP, a PEA é quatro vezes mais frequente em rapazes do que em raparigas. (19)

Existe uma escassez de estudos epidemiológicos em Portugal em relação à PEA. Porém, um estudo realizado em 2007 (20) refere uma prevalência de 9,2 em cada 10000 crianças em Portugal Continental e 15.6 em 10000 nos Açores. Este estudo revelou existir uma grande variabilidade entre regiões. Características genéticas ou fatores ambientais regionais poderão contribuir para as diferentes prevalências entre regiões. (20) A prevalência registada no Norte foi de 6 em 10000, no Centro de 12,5 em 10000, em Lisboa e Vale do Tejo de 12,4 em 10000, no Alentejo de 7 em 10000 e Algarve de 2,4 em 10000.(20)

Neste estudo (20) foi também notada uma diversidade associada a patologias médicas em 20% dos casos, sendo que as perturbações da cadeia respiratória mitocondrial foram as que mostraram maior prevalência.

O aumento da prevalência da PEA nas últimas décadas pode dever-se a vários fatores. São alguns destes uma maior consciencialização, quantidade de métodos e medidas de diagnóstico.(21,22) No entanto, existem também outras hipóteses para este aumento da prevalência referido como é o caso de um verdadeiro aumento na incidência de PEA, incluindo alterações nos fatores ambientais.(1)

Secção 1.1.4 – Etiologia e Fatores de Risco

A PEA é uma perturbação complexa de fenótipo heterogéneo e de etiologia multifatorial. Embora o seu processo fisiopatológico não seja ainda completamente compreendido, é aceite a existência de uma base biológica e genética na etiologia da PEA. (2,23)

A influência genética na etiologia desta perturbação está também estudada. (24–27) Vários estudos (28,29) documentam a prevalência de PEA em irmãos de crianças também com PEA. Há, nomeadamente, um risco de cerca de 60-90% em gémeos monozigóticos para ambos estarem afetados com PEA (sendo esta percentagem menor em gémeos dizigóticos). (2)

Embora fatores genéticos tenham uma grande importância na etiologia da PEA, investigações recentes (30,31) referem também a contribuição de défices e desequilíbrios nutricionais para a sua etiologia e agravamento. Existe uma relação bidirecional entre o cérebro e o intestino, sendo o crescimento pós-natal de uma criança dependente do microbioma existente. (30)

Vários estudos (32–36) têm reportado uma correlação entre disfunção Gastrointestinal (GI) e PEA. A microbiota tem um possível papel na etiologia desta perturbação. (37)

Outros fatores de risco que devem ser referidos são os que se relacionam com o período pré e perinatal. (1) Por ser um intervalo de tempo de grande importância para o desenvolvimento do sistema nervoso central, vários são os processos que induzem alterações na fisiologia cerebral. Estes são por exemplo os que se relacionam com a exposição a infeções virais, produtos tóxicos, stresse, álcool, e variações na dieta. (38)

A prematuridade é também um fator de risco para a PEA sendo que com esta, advêm outros fatores de risco como o baixo peso ao nascer, exposição a infecções maternas e pré-eclampsia. (1,39,40) A obesidade e diabetes maternos durante a gestação são também fatores de risco. (1,41,42) A suplementação de folato durante a gravidez apresenta características protetoras. (1,43)

Anomalias no neurodesenvolvimento durante o primeiro e o segundo trimestre da vida pré-natal são também fatores predisponentes da PEA (44). Anomalias neuropatológicas proporcionam a formação de uma rede neural atípica. (45)

Secção 1.1.5 – Características Clínicas

A PEA manifesta-se pela presença de sintomas de três grandes categorias (15,46): défices na interação social, défices na comunicação e presença de comportamentos e interesses restritos e repetitivos.

As manifestações clínicas desta patologia são um espectro, apresentando variância inter e intrapessoal. Esta variância encontra-se presente na clínica, severidade e nível de suporte necessário. (2)

Subsecção 1 – Défices na Interação Social

O défice social está relacionado com a qualidade das interações da criança com os outros. Uma criança com PEA apresenta frequentemente dificuldade em interagir com os outros, sobretudo com os pares. (15,46–48)

Evidenciam muitas vezes um contacto ocular pobre ou mesmo evitante, gestos e expressões faciais peculiares associadas à dificuldade em expressar emoções. Por vezes estabelecem fixação ocular com o interlocutor e uma excessiva proximidade física. (15) É frequente indivíduos com PEA não recorrerem ao próprio dedo para efetuar o gesto de apontar. (15)

Apesar de poderem apresentar interesse social demonstram falta de espontaneidade, dificuldade em compreender as emoções dos outros e têm interesses muitas vezes diferentes dos pares.(1,15) Estas características traduzem-se em falta de reciprocidade social que interfere com a construção de amizades. A abordagem social é muitas vezes desadequada ou excêntrica, apresentando dificuldade em interiorizar códigos e regras

sociais implícitas e tendo dificuldades evidentes no ajuste do seu comportamento em determinados contextos sociais. Tal, é muitas vezes interpretado como falta de sensibilidade e de interesse pelos outros. (1,15)

Os indivíduos com PEA são capazes de estabelecer laços afetivos e emocionais. (1,15,46) No entanto, mais facilmente a criança iniciará os gestos afetuosos do que aceitará iniciativas semelhantes de outros. (1,46) As interações sociais parecem ser mais fáceis nestas crianças quando são elas a estabelecer as suas regras. Estas interações são também mais fáceis quando com adultos ou crianças mais jovens do que com crianças da mesma faixa etária. (1,46)

Subsecção 2 – Défices na Comunicação

Tanto a compreensão como a expressão, gestos e a fala estão afetados em algumas crianças com PEA. A fala pode ser adquirida mais tarde do que o normal. Algumas crianças podem até alcançar os marcos da fala na altura normal, mas regredir nesse progresso posteriormente. Pode observar-se ecolalia, inversão pronominal, uso idiossincrático de palavras ou frases, neologismos e repetição de frases. Pode também existir anomalia no tom e entoação. Os gestos são muitas vezes reduzidos ou mal integrados nas situações. (15,46)

Crianças com PEA muitas vezes apresentam uma compreensão rígida e literal em vários contextos, podendo persistir na adolescência e vida adulta. Esta rigidez torna também difícil o desenvolvimento do pensamento abstrato no início da adolescência. (1,2)

Subsecção 3 - Interesses e comportamentos repetitivos e restritos

A resistência à mudança é comum e muitas vezes desencadeia birras e o aumento de movimentos repetitivos. A existência e a necessidade de criar rotinas e rituais são fundamentais para estas crianças. (1,2,15)

São também frequentes os movimentos estereotipados e repetitivos, desprovidos de propósito aparente. Além disso, o fascínio por certas luzes ou padrões de movimento, como ventoinhas ou objetos giratórios, é uma manifestação comum. (1,2)

Indivíduos com PEA podem apresentar hipossensibilidade ou hipersensibilidade a diversos estímulos sensoriais. Estas reações podem variar amplamente, influenciando a forma como interagem com o ambiente ao seu redor. (1,2)

As brincadeiras das crianças com esta perturbação diferem muitas vezes do padrão convencional, podendo manifestar-se através de atividades como o alinhamento meticuloso de objetos. Estas brincadeiras são geralmente literais, repetitivas e carecem de jogo simbólico ou interação social. (1,2,15)

Um traço distintivo da PEA é o fascínio por objetos ou temas específicos. É comum observar um profundo conhecimento em áreas específicas, como dinossauros ou aviões, entre outros. Esta paixão muitas vezes traduz-se numa busca detalhada por informações e uma habilidade notável para reter conhecimento sobre o tema de interesse. (1,2) Em casos de adultos com PEA que demonstram habilidades intelectuais e linguísticas notáveis, é comum observar escolhas profissionais relacionadas com os seus interesses específicos. Áreas que requerem habilidades altamente especializadas e envolvem pouco contacto social, como por exemplo programação computacional, são frequentemente escolhidas. (1)

Subsecção 4 - Outros problemas - Problemas GI, alimentares e nutricionais

A maioria das crianças com PEA vem a sofrer de sintomas como refluxo GI, alteração nos hábitos GI, dor abdominal, vômitos e défices nutricionais.(49) Estes sintomas GI podem dever-se a distúrbios na composição da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de micro-organismos patogénicos. (37) Esta temática está mais aprofundada no Capítulo 1.2 – Eixo Cérebro-Intestino.

Crianças com PEA têm também risco aumentado para desenvolverem obesidade em comparação com crianças sem PEA. (50) Tal, pode dever-se a um grande aporte calórico na sua alimentação e/ou uso de medicações antipsicóticas como por exemplo Risperidona (muitas vezes usada em crianças com esta perturbação). (37,50–54)

Subsecção 5 – Curso e Prognóstico

Trata-se de uma patologia crónica e como tal, é possível observar alterações ao longo do tempo no mesmo indivíduo. (1)

O momento do início de sintomas, assim como a sua intensidade e tipo apresentam uma grande variedade entre indivíduos com PEA. Estes podem iniciar durante os primeiros 12 a 24 meses. Em regra geral, quanto mais cedo os sintomas forem reconhecidos, mais grave será a perturbação. (15) Esta perturbação poderá não afetar, inicialmente, de forma profunda o desenvolvimento social das crianças, mas apresentará sim um padrão contínuo de instalação de sinais e padrões atípicos (que se poderão ir alterando) em várias áreas, ao longo dos primeiros anos de vida da criança. (15)

Podem ser visíveis atrasos no desenvolvimento de características sociais e linguísticas ou até perda de habilidades anteriormente alcançadas. No caso de regressão no desenvolvimento, que acontece de forma mais comum nos primeiros dois anos de vida, esta pode servir como alerta para um possível diagnóstico de PEA. Os primeiros sinais a serem notados residem normalmente no atraso do desenvolvimento da linguagem. (15)

Algumas crianças apresentam melhoria temporal dos seus sintomas relacionados com a PEA. (2) O grau de envolvimento social com os pares na infância é preditor deste bom desenvolvimento adaptativo. (55)

Um dos fatores de prognóstico que mais relevância apresenta para a evolução da PEA baseia-se no nível de deficiência intelectual assim como de outros problemas do foro da saúde mental. (56) São considerados fatores de bom prognóstico um quociente de inteligência mais elevado, boa linguagem receptiva, sintomatologia ligeira assim como bom suporte familiar e tratamento precoce. (2)

É importante referir que a presença de epilepsia em crianças com PEA está relacionada com um aumento da deficiência intelectual e menor capacidade verbal. (2,15,57)

Secção 1.1.6- Diagnóstico

Embora a PEA se encontre presente desde o nascimento, o diagnóstico pode ser estabelecido em diferentes idades consoante o indivíduo e a severidade do caso. É diagnosticada a PEA nos primeiros dois a três anos de vida, normalmente, quando perante casos de “PEA clássico” ou em que existe atraso marcado no desenvolvimento. Quando os sintomas se revelam menos graves e existe ausência de um atraso relevante

da linguagem o diagnóstico é feito, por exemplo, por volta dos sete anos de idade, ou mais tarde (incluindo idade adulta), aquando da presença de desafios e demandas sociais. (2)

A melhor forma de realizar um diagnóstico da PEA será através de uma avaliação clínica multidisciplinar, com base na observação dos comportamentos, sinais e sintomas do paciente. Estes, devem ser agrupados em áreas semiológicas (duas na DSM-5-TR; ou três na CID-10-MC; ou cinco na DC:0-5 (58), nomeadamente: défices nas competências de comunicação e de interação e padrões do comportamento; interesses e atividades, restritos, repetitivos e estereotipados; dificuldades no planeamento motor e na reatividade e processamento sensorial), assentando nos critérios das diferentes classificações. (59)

É importante recorrer a várias fontes de informação assim como a observações e entrevistas clínicas padronizadas. (2)

Não é recomendada a prescrição de meios complementares de diagnóstico (MCDT), à exceção de Eletroencefalograma (EEG) (na suspeita de regressão ou crise de natureza epiléptica) e Ressonância magnética cranioencefálica (RM CE) (se presença de alterações no exame neurológico, alterações da pigmentação cutânea e do perímetro craniano). (59,60)

Subsecção 1 - Importância da identificação de sinais precoces

O estabelecimento de um diagnóstico precoce revela-se benéfico devido à possibilidade de ser iniciada a intervenção terapêutica nos primeiros anos de vida, o que pode modificar o curso de desenvolvimento da patologia. (2,61,62)

Um dos fatores que pode influenciar a precocidade do diagnóstico é, por exemplo, a educação dos pais. Também os profissionais de saúde e de educação devem estar alertados para os sinais sugestivos de PEA e de quando se deve fazer o encaminhamento destas crianças para profissionais especializados. (2)

Subsecção 2. Testes de rastreio e outros testes

Existem testes de rastreio que poderão ser feitos como forma de indicação diagnóstica. O M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) é um questionário parental que

pode ser usado em crianças entre os 16 e os 30 meses. O SCQ (*Social Communication Questionnaire*), que ainda se encontra em fase de validação para a população portuguesa é também um questionário parental mas para crianças acima dos quatro anos e adolescentes. (2) Algumas formas de entrevista e observação estandardizada são por exemplo a ‘*Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)*’, a ‘*Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO)*’ e a ‘*Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*’. (2)

Devemos guiar-nos pelo Manual de diagnóstico e estatístico de perturbações mentais, DSM 5–Texto revisto (DSM-5-TR)(15), que apresenta vários critérios para diagnóstico. (2) Além do referido anteriormente, o diagnóstico pode ser complementado com avaliações da comunicação e linguagem, capacidade cognitiva, perfil sensorial, psicomotor e pedagógico. (2)

Os critérios de diagnóstico e classificações relacionadas com esta patologia têm sido modificados nos últimos anos. É também importante referir que as características e sinais observados em crianças com PEA não são patognómicas destas. (2)

Subsecção 3. DSM-5-TR

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos do DSM-5-TR para a PEA (15)

Critérios Diagnósticos (F84.0)
<p>A. Défices persistentes na comunicação social e interação social a múltiplos contextos que se manifestam, atualmente ou no passado, por todos os seguintes défices:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Défices na reciprocidade socio-emocional, variando, por exemplo, de uma aproximação social anómala e fracasso na conversação normal; a uma partilha reduzida de interesses, emoções ou de afeto; a fracasso em iniciar ou responder a interações sociais. 2. Défices nos comportamentos comunicativos não verbais usados para a interação social, variando, por exemplo, de uma comunicação verbal e não verbal pobremente integrada; a anomalias no contacto ocular e linguagem corporal ou défices na compreensão e uso de gestos; a uma total falha de expressões faciais e de comunicação não verbal. 3. Défices em desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldades em ajustar o comportamento de forma a adequar-se aos diferentes contextos sociais; a dificuldades em partilhar jogos imaginativos ou fazer amigos; a ausência de interesse nos pares. <p>B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades que se manifestam, atualmente ou no passado, por pelo menos dois dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (por exemplo, estereotipias motoras simples, alinhar brinquedos ou sacudir objetos, ecolalia, frases idiossincráticas). 2. Insistência na monotonia, aderência inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal (por exemplo, angústia extrema com pequenas mudanças, dificuldades com transições, padrões de pensamento rígidos, rituais de cumprimento, necessidade de fazer o mesmo percurso ou comer a mesma comida todos os dias). 3. Interesses altamente restritos e fixos que são anormais em intensidade ou foco (por exemplo, ligação forte ou preocupação com objetos incomuns, interesses excessivamente circunscritos ou perseverantes). 4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspetos sensoriais do ambiente (por exemplo, indiferença aparente à dor/temperatura, respostas adversas a sons

ou texturas específicas, tocar ou cheirar objetos excessivamente, fascinação visual com luzes ou movimento).

C. Os sintomas têm de estar presentes no início do período de desenvolvimento (mas podem não se tornar totalmente evidentes até as exigências sociais excederem as capacidades limitadas, ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tardiamente na vida).

D. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, ocupacional ou noutras áreas importantes do funcionamento atual.

E. Estas perturbações não são mais bem explicadas por uma perturbação do desenvolvimento intelectual (incapacidade intelectual) ou por um atraso global do desenvolvimento. A perturbação do desenvolvimento intelectual e a perturbação do espectro do autismo coocorrem muitas vezes; para efetuar diagnósticos comórbidos de perturbação do espectro do autismo e perturbação do desenvolvimento intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento.

É importante especificar a severidade com base em comprometimento comunicacional e padrões de comportamento restritivo.

Secção 1.1.7 – Intervenção e Tratamento

Não existe um tratamento específico para a PEA assim como não existe até ao momento uma cura. Existe sim um conjunto de abordagens, intervenções e psicofármacos que podem ajudar a melhorar a sintomatologia e construir ferramentas que contribuem para uma melhor gestão da perturbação do neurodesenvolvimento. (63) Sendo uma patologia heterogénea, o tratamento também assim o é, envolvendo o conhecimento das necessidades de cada indivíduo e das suas famílias e uma abordagem multidisciplinar. Deve ser adaptado ao desenvolvimento da criança. Estas intervenções e tratamentos são de extrema importância, maximizando o potencial funcional e posterior autonomia da criança com PEA. (1,2)

As intervenções devem seguir certos princípios como a individualização, a estrutura ambiental em que o paciente se encontra, a intensidade e a generalização (envolvendo todos os que contactam com a criança generalizando assim o tratamento para situações da vida real), e a participação familiar (sendo uma intervenção em parceria). (2) Esta última é essencial. Os tratamentos com melhores resultados são aqueles que se focam na relação da criança-pais, nas capacidades de comunicação e no comportamento. (2)

Subsecção 1. Intervenção não farmacológica

A intervenção não farmacológica deve seguir as seguintes componentes:

- Componente terapêutica, através de: Terapia ocupacional de integração sensorial; Intervenção da psicologia clínica; Terapia da fala; Terapia psicomotora; (59,64)
- Componente pedagógica, através de: Inclusão educativa em centros de apoio à aprendizagem para a educação de alunos com PEA, conforme critérios de gravidade; Educação especial e de reabilitação; Psicologia educacional; (59,64)
- A partir da idade escolar, para além das componentes terapêutica e pedagógica, os modelos de intervenção devem assentar no treino de autonomia e de socialização em contexto ambiental e comunitário. (59,64)

Subsecção 2. Intervenções comportamentais

Quanto às intervenções comportamentais o objetivo será ajudar a criança a ganhar, manter e generalizar para diversas situações, competências positivas de comunicação, socialização e interação social, quer de forma adaptativa quer cognitiva. (2)

Em crianças mais novas prioriza-se intervenções com base na interação e jogo. Enquanto para os mais velhos se colocará mais ênfase em estratégias escolares e no desenvolvimento de competências sociais. (2)

Existem vários programas de intervenção cognitiva e comportamental que têm demonstrado grande eficácia terapêutica:

- Abordagens que seguem os princípios da *Applied Behaviour Analysis (ABA)*, como por exemplo EIBI (*Early Intensive Behavioural Intervention*);
- *Early Start Denver Model* e o programa TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children*) são abordagens cognitivo-comportamentais e do desenvolvimento; assim como o Sistema de Comunicação por Figuras para crianças com limitação da linguagem;

- DIR (*Developmental, Individual-differences, and Relationship-based model; Floor time*), modelo baseado em diferenças individuais e na relação e terapia de integração social. (2)

Subsecção 3. - Integração Educativa e Social

É fulcral integrar as crianças com PEA no meio educativo e estimular as suas aprendizagens. Tendo em conta as suas capacidades, a criança poderá ser incluída no sistema de ensino regular ou ser incluída em medidas de apoio à educação inclusiva e/ou um programa de educação individualizado. (1,2)

A escola pode ser um espaço desafiante para atender às necessidades de uma criança com PEA. Então, deverá ter-se em atenção algumas particularidades que podem estar presentes como os problemas de regulação sensorial (por exemplo cantinas e recreios ruidosos) e de socialização (risco de serem vítimas de *bullying*, isolamento). (1,2)

Subsecção 4. Intervenção farmacológica

Não existe uma linha de tratamento específica para a PEA. No entanto, existem fármacos que melhoram alguns dos sintomas possivelmente presentes como sintomas mal adaptativos (especialmente a agressividade, a impulsividade, comportamentos repetitivos e obsessivos, agitação psicomotora e alterações do sono), entre outros. (2,65) É importante que este seja limitado a tratar comportamentos ou sintomas recorrentes que possam limitar o dia a dia da criança com PEA. (1)

A abordagem terapêutica deve ser sempre individualizada e feita em consulta de especialidade hospitalar, em articulação com a equipa local de intervenção precoce e equipas locais de intervenção escolar e de transição para a vida adulta. Deve sempre assentar na intervenção não farmacológica de base relacional, de acordo com a situação clínica e o contexto. Esta deve também ser apenas dirigida a sinais e sintomas disruptivos. (59)

Em cada situação, deve ser também ponderada a descontinuação da medicação prescrita quando melhoria de sintomas, de forma a minimizar possíveis efeitos secundários. (59)

Tratamentos psicofarmacológicos e outros tratamentos médicos

Antipsicóticos ativos podem ser prescritos a fim de melhorar sintomas relacionados com a irritabilidade e comportamentos difíceis como birras e agressividade. (2,59) A primeira linha será Risperidona - se esta se mostrar ineficaz ou no caso de intolerância: poderá ser prescrito Aripiprazol. (59) É importante referir que estas medicações podem ter alguns sintomas secundários como sedação, maior risco de síndrome metabólico, entre outros. (1)

Estabilizadores de humor podem ser usados para o controlo da impulsividade, na diminuição da labilidade emocional e na redução do número e gravidade de episódios disruptivos. (2,59) Podem ser usados, por exemplo, os seguintes: Valproato de Sódio, Carbamazepina. Como segunda linha poderá ser utilizado topiramato. (59)

Quando a PEA cursa com ansiedade, depressão e/ou perturbação obsessiva compulsiva (POC), devem ser prescritos SSRI (inibidores seletivos da recaptção da serotonina). Os SSRI aconselhados nas situações acima referidas são: Sertralina, Fluoxetina, Fluvoxamina. (59)

Se presente comorbilidade com PDAH, pode ser prescrito: Metilfenidato, a partir dos 6 anos como primeira linha. Como segunda linha, em idade igual ou superior a 6 anos poderá ser prescrita Atomoxetina. (59)

Quando presentes alterações do sono em que seja necessária intervenção farmacêutica, poderá ser prescrita Melatonina. Se ausência de eficácia desta, poderá ser prescrita Risperidona. (59)

Deve ser sempre praticada a segurança e ter em conta possíveis interações com medicação já prescrita assim como deve ser feita monitorização dos resultados.

1.2 Eixo Cérebro-Intestino

Secção 1.2.1 – Introdução

O eixo cérebro-intestino representa uma complexa interação entre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o nervo vago, o sistema nervoso simpático e parassimpático, sistema nervoso entérico, a microbiota intestinal, sistema imunitário e sistema GI. (30,66) Esta interconexão desempenha um papel crucial na regulação de diversas funções cerebrais, cognitivas e emocionais, assim como funções periféricas intestinais. (30) Nesta estão envolvidos mecanismos como a ativação imunitária, permeabilidade intestinal e sinalização endócrina (30). Esta comunicação entre o cérebro e o intestino é bidirecional e desempenha um papel essencial na homeostasia humana. (30)

A colonização do microbioma intestinal tem início durante o período pré-natal e tem tendência para estabilizar por volta dos 2-3 anos de vida. (67,68) Este período é um momento de grande desenvolvimento neural e de maturação cerebral. (69) O desenvolvimento do sistema nervoso, o potencial cognitivo e motor assim como as capacidades socioemocionais podem ser afetados por variados fatores. (69,70) É concebível a hipótese de que a existência de disbiose intestinal tenha um papel influenciador na integridade neurológica e esteja envolvida na expressão e desenvolvimento de várias patologias neuropsiquiátricas, incluindo a PEA. (70-74)

Secção 1.2.2 - Microbiota Intestinal: Composição e Importância

O microbioma intestinal é composto por mais de 100 triliões de microorganismos, fungos e vírus. *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* são filos predominantes num intestino saudável. (30,70) Além disso, a microbiota intestinal representa também uma barreira contra a proliferação de micróbios oportunistas, que coopera em processos metabólicos e hormonais e neutraliza substâncias tóxicas. (70)

A composição da microbiota intestinal pode ser influenciada por fatores como a idade, dieta, fatores ambientais e genéticos. (70,75,76)

Secção 1.2.3 - Eixo Cérebro-Intestino e Microbiota

Intestinal

A microbiota intestinal pode impactar funções cerebrais de forma direta ou indireta. Em situações de stresse o sistema simpático é ativado, afetando a integridade do epitélio intestinal e modificando a sua composição e atividade da microbiota (30). Esta está também envolvida no controlo da sinalização de moléculas como a norepinefrina e o triptofano, em diferentes áreas do cérebro (como o córtex e o tronco encefálico). (70)

A microbiota intestinal influencia a permeabilidade e integridade da barreira intestinal, secreção de muco, motilidade intestinal assim como níveis de lipossacarídeos circulantes. Desempenha assim um papel crucial na manutenção da integridade da barreira epitelial (49,77). Modula também os níveis de '*brain-derived neurotrophic factor*', modifica a atividade do vago aferente, sistema nervoso entérico e vias neuroendócrinas, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). (78) Alterações na permeabilidade da mucosa intestinal podem possibilitar a difusão de antigénios prejudiciais para a corrente sanguínea. (70) O cérebro modula também o peristaltismo intestinal, função sensorial e de secreção através do nervo vago. (78)

A microbiota intestinal ativa o sistema imune por meio de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como IL-6 (Interleucina-6) e TNF- α (Fator de necrose tumoral). A hiperestimulação do eixo HHA resulta num aumento de cortisol circulante e citocinas pró-inflamatórias (30).

Secção 1.2.4 - Microbiota em crianças com PEA

O microbioma intestinal tem um papel importante na patogénese de algumas doenças psiquiátricas. (37,72–74). Este pode afetar funções metabólicas e imunes do organismo, assim como modificar a expressão genética, podendo ter influência no desenvolvimento comportamental e cerebral. (37)

Vários artigos (79–82) destacam a presença de disbiose e aumento da permeabilidade da membrana intestinal em crianças com PEA - evidenciando alterações na diversidade, composição e metabolismo da microbiota intestinal. Nestas crianças é também observada uma maior prevalência de sintomas gastrointestinais (GIs) em comparação com crianças sem esta perturbação. Estudos (37,70,78) indicam também a presença de perturbações na permeabilidade intestinal, inflamação sistémica e intestinal,

evidenciadas por alterações nos níveis circulantes de citocinas e nos níveis fecais de calprotectina. (21,26,35)

Crianças com PEA frequentemente apresentam uma redução na quantidade de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium*, em comparação com o padrão observado em crianças neurotípicas. (37) Observa-se um aumento no número de famílias de bactérias, incluindo *Clostridiales*, *Sutterella* e *Ruminococcus torques*, em crianças com PEA. (37)

Alguns estudos (83,84) mostram que a existência de disbiose em crianças com PEA pode ser explicada pela exposição precoce a antibióticos, devido em parte à elevada incidência de otites nesta população. (85)

Subsecção 1 - Relação entre Sintomas Gastrointestinais e Desequilíbrio na Microbiota

É relatado em alguns artigos (49,86) que sintomas GIs em crianças com PEA é resultado de um desequilíbrio na composição da microflora intestinal comensal. Esse desequilíbrio propicia o crescimento excessivo de microorganismos patogênicos e alterações nas cadeias de ácidos gordos, contribuindo para distúrbios comportamentais. (49) Alguns estudos (70,83) revelam que uma menor diversidade de flora intestinal, ou uma maior disbiose, está correlacionada com uma maior severidade de sintomas GIs.

Estudos (87,88) mostram também evidência sugestiva de que o crescimento excessivo de leveduras no intestino, como *Candida* ou *Saccharomyces*, pode causar a acumulação de etanol. Crianças com PEA testam positivo para imunoglobulinas anti-*Candida* numa taxa mais elevada em comparação com crianças com desenvolvimento neurotípico. (87) Perturbações GI foram encontradas em 47% das crianças com PEA com teste positivo, em comparação com apenas 25% em crianças com desenvolvimento neurotípico. Níveis elevados de etanol também foram encontrados no sangue de pacientes com casos extremos de doença de Crohn. (83)

Subsecção 2– Sintomatologia GI, problemas alimentares e nutricionais em crianças com PEA

Crianças com PEA frequentemente demonstram seletividade alimentar. Esta pode estar relacionada, por exemplo, com sensibilidade sensorial e problemas comportamentais. (89,90) Um artigo (90) realizado em 2013 estimou que crianças com PEA demonstravam

ter mais problemas relacionados com alimentação em comparação com crianças sem PEA. A seletividade alimentar pode contribuir para o desenvolvimento de défices nutricionais. (90) Além da seletividade alimentar as crianças com PEA também podem apresentar comportamentos de recusa alimentar assim como comportamentos disruptivos durante as refeições. Estes têm impacto na ingestão de alimentos e no desenvolvimento de uma alimentação saudável. (91,92)

É também relevante mencionar que em vários artigos (93–97) é descrita uma relação entre sintomas GI e outros como a ansiedade, agressividade, comportamentos estereotipados, distúrbios de sono, menor interação social e uma sensação geral de irritabilidade. (70) Além desta, anormalidades no sistema GI estão também relacionadas com outras comorbilidades na PEA. Dificuldades no sono, défices sociais, alterações no estado emocional, comportamentos de oposição, ansiedade e agressão são afetados pelo sistema GI. (98)

Manifestações como alergias alimentares e obesidade também podem ser correlacionadas com a disbiose presente em crianças com PEA. (37)

Secção 1.2.5 - Probióticos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define probióticos como micro-organismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. (99)

Subsecção 1 - Benefícios dos Probióticos

Os probióticos de uma forma geral reduzem presumivelmente a inflamação intestinal, exercendo os seus efeitos diretamente através da Barreira Hematoencefálica (BHE) ou indiretamente por meio de mecanismos imunes, neuro-endócrinos ou vagais. (49)

A administração de probióticos na gestão de alterações na microbiota pode ser uma abordagem terapêutica eficaz. Estes podem contribuir para o restabelecimento da microbiota intestinal normal, diminuição da inflamação, recuperação da integridade da barreira epitelial e, potencialmente, melhoria de sintomas comportamentais associados com PEA. (70,78,100–103)

Uma das hipóteses formuladas que justifica os mecanismos moleculares por detrás dos efeitos benéficos da suplementação probiótica reside na capacidade das bactérias de estabilização das comunidades microbianas já presentes, tornando-as menos suscetíveis

a perturbações de estressores como antibióticos, má alimentação e stresse psicológico. (83) Outra hipótese é a de que a suplementação probiótica tem a capacidade de colonizar e alterar a composição geral da microbiota. (104,105)

Os probióticos mostraram potencial como componente do tratamento do eczema, diarreia associada a antibióticos, infeções agudas do trato respiratório superior, infeções entéricas crônicas e agudas e seus complexos diarreicos associados. (106)

Probióticos podem ser administrados de diversas formas, incluindo em alimentos, suplementos ou como medicação.

Existem estudos que sugerem que cada criança apresenta diferenças nas composições da sua microbiota. Portanto, é essencial realizar análises minuciosas para determinar as correlações entre o uso de probióticos e melhorias nos resultados clínicos de cada criança, considerando a heterogeneidade única da sua microbiota. Por outras palavras, a eficácia dos probióticos pode variar dependendo da microbiota do indivíduo, e compreender estas variações é crucial para avaliar com precisão o seu impacto nos resultados de saúde. (100)

Subsecção 2 - Mecanismos de Ação

Os probióticos têm a capacidade de estabilizar a barreira mucosa, aumentando a expressão de mucina, reduzindo o crescimento bacteriano, estimulando a imunidade mucosa (IgA secretora) e sintetizando substâncias antioxidantes. (37,107,108)

Tem sido demonstrado que os probióticos podem ajudar na modelação do sistema imunológico intestinal pela produção e secreção de fatores metabólitos que afetam a função e crescimento do epitélio intestinal e de células imunológicas. Estes agem por manipular comunidades microbianas intestinais e suprimir o crescimento de organismos patogénicos, induzindo a produção de β -defensina e IgA pelo hospedeiro. Podem fortalecer a barreira intestinal ao manter junções de oclusão apertadas e ao induzir a produção de mucina. A imunomodulação mediada por probióticos pode ocorrer através da secreção de citocinas por meio de vias de sinalização como NF κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) e MAPK (*mitogen activated protein kinase*), que também pode afetar a proliferação e diferenciação de células imunes (como células T) ou células epiteliais. A motilidade intestinal pode ser modulada pela regulação da expressão de receptores de dor e secreção de neurotransmissores. (106)

Capítulo 2. Objetivos

Os objetivos desta pesquisa fundamentam-se na necessidade de abordar a PEA, reconhecendo a sua complexidade e a ausência de uma cura definitiva. Este trabalho procura explorar a eficácia do uso de probióticos como terapia adjuvante a fim de proporcionar melhorias tangíveis na vida das crianças com PEA.

Crianças com PEA são muitas vezes incapazes de expressar de forma social adequada desconfortos ou sintomatologia física. Podem, por exemplo, expressar desconforto abdominal que possam sentir através de atitudes de caráter agressivo ou comportamentos de oposição, sendo interpretado como uma característica de PEA. (49) Parece existir uma correlação entre severidade de sintomas comportamentais e sintomas GIs (por exemplo de dor abdominal) em crianças com PEA. (49,70,79)

Folha em branco

Capítulo 3. Métodos

Secção 1. Critérios de Inclusão

- Estudos publicados entre 2008 e 2023;
- Apenas estudos em português, espanhol e inglês;
- Desenho do estudo: estudos observacionais (retrospectivos ou prospetivos) e estudos transversais;
- Estudos em humanos *in vivo*;
- Crianças com idade igual ou inferior a 18 anos com diagnóstico de PEA.

Secção 2. Critérios de Exclusão

- Estudos publicados antes de 2008;
- Desenho do estudo: revisões bibliográficas (revisões de literatura, revisões sistemáticas e meta-análises)
- Estudos em laboratório ou experimentação animal;
- Crianças com diagnósticos de outra perturbação do neurodesenvolvimento que não a PEA;
- Doenças médicas (endócrinas, metabólicas, GIs, motoras e défices sensoriais primários), genéticas ou perturbações neuropsiquiátricas associadas, que pudessem afetar o consumo alimentar, o uso/absorção de nutrientes ou os parâmetros antropométricos;
- Uso de medicação antibiótica que possa afetar a ingestão e comportamentos alimentares ou os parâmetros antropométricos.

Secção 3. Pesquisa

A pesquisa foi realizada nos meses de Novembro e Dezembro de 2023.

Com a ajuda do MeSH (*Medical Subject Headings*) foi possível encontrar os termos e vocabulário adequado para poder de forma mais correta criar uma fórmula de pesquisa.

A fórmula de pesquisa usada foi a seguinte: ("Autistic Disorder*" OR "Infantile Autism" OR "Autism Spectrum Disorder*" OR ASD OR autis*) AND (Probiotic* OR Synbiotic*) AND ("Brain-Gut Axis" OR "Gut and Brain Axis" OR "Microbiota Gut Brain Axis" OR "Brain Gut Microbiome Axis" OR "Intestinal microbiota" OR "intestinal microbial balance") AND (Preschool OR child* OR minor* OR Adolescent* OR teen* OR youth*)

Foram utilizadas bases de dados disponibilizadas pela biblioteca da Universidade da Beira Interior (<https://www.ubi.pt/Sites/biblioteca/pt/Pagina/bases-de-dados>). Nomeadamente “b-on” (<https://www.b-on.pt/> - Pesquisa efetuada no dia 28/11/2023, 79 artigos), “PubMed” (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> - Pesquisa efetuada no dia 28/11/2023, 19 artigos), “EBSCO” (<https://web.s.ebscohost.com/> 61 artigos).

Secção 4. Seleção de estudos

Foram recolhidos 159 artigos iniciais, dos quais 74 foram removidos por serem duplicados, completando um total de 85 artigos. Destes, foi realizada a leitura breve dos títulos e resumos para possível elegibilidade, dos quais 65 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão já referidos. Foram lidos, na íntegra, 20 estudos.

Finalmente, apenas 10 estudos cumpriram critérios de inclusão e, portanto, foram incluídos nesta revisão.

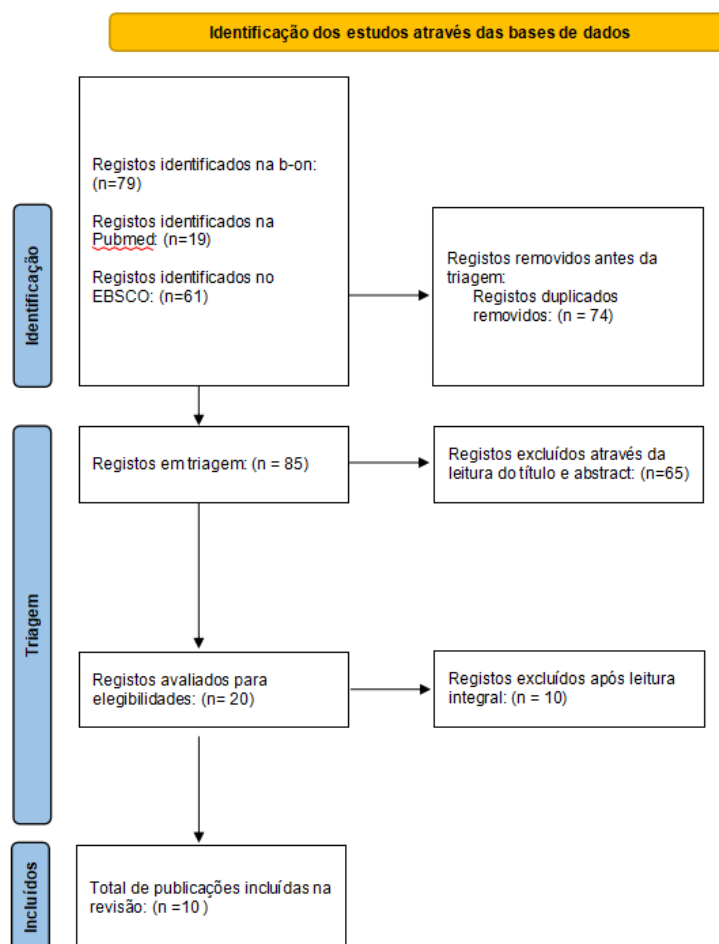


Figura 1 – Diagrama PRISMA 2020 (109)

Secção 5. Extração de dados

De cada estudo incluído nesta revisão, foram recolhidos os seguintes dados:

- Identificação dos autores, ano e local do estudo;
- Desenho do estudo;
- Características dos grupos de estudo (tamanho da amostra, idade, proporção de géneros e critérios de diagnóstico para a PEA);
- Suplementação e tratamento, se efetuado no estudo (assim como a sua dose, duração e composição);
- Resultados principais.

Folha em branco

Capítulo 4. Resultados

Secção 1. Caracterização geral dos estudos

Na tabela 2 estão apresentadas as características gerais dos estudos selecionados. Esta está dividida em seis eixos que foram utilizados para sintetizar e organizar a informação principal recolhida. Os eixos são relativos a: autor, ano e local do estudo, desenho do estudo, população, suplementação tomada e a sua dose e duração assim como resultados do estudo.

A tabela 2 dá ênfase aos vários efeitos dos probióticos nas crianças com PEA nos diferentes estudos.

Tabela 2 - Características gerais dos estudos

Autor, Ano, Local	Desenho do Estudo	População	Probióticos, Suplementação, Tratamento	Dose e Duração da terapêutica	Resultados principais - Quantitativos e Qualitativos
Guiducci et al., 2023, Itália (110)	Ensaio clínico Randomizado	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 31 - n (sexo masculino) = 24 - n (sexo feminino) = 7 - Idade: 18 a 72 meses - Idade média: 4.28 anos <p>Crianças sem PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 10 - n (sexo masculino) = 8 - n (sexo feminino) = 2 - Idade: 18 a 72 meses - Idade média: 5 anos 	De Simone Formulation (“Vivomixx” ou “Visbiome”) ¹	6 meses Número de bactérias não referido	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis de miRNA relacionados com PEA reduzidos em crianças com PEA; - Níveis de miRNAs associados a patologias GIs significativamente aumentados em crianças com PEA; - Elevação maior dos níveis de lactoferrina no grupo com problemas GIs após toma de probióticos; - Suplementação com probióticos pode ter efeitos nos biomarcadores intestinais em crianças com PEA, embora não pareça modular a expressão dos miRNAs associados a esses distúrbios.
Guiducci et al., 2022,	Ensaio Clínico Randomizado Controlado, Duplo cego	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 85 - n (sexo masculino) = 67 - n (sexo feminino) = 14 - Idade média: 4.1 anos 	De Simone Formulation (“Vivomixx” ou “Visbiome”) ¹	6 meses Número de bactérias não foi referido	<ul style="list-style-type: none"> - Relação positiva entre os níveis de 25(OH)D e a resposta ao tratamento probiótico na melhoria da gravidade da PEA; - Crianças com PEA do sexo masculino podem estar mais suscetíveis a défices de 25(OH)D;

¹ De Simone Formulation (“Vivomixx” ou “Visbiome”) – constituído por: *S. thermophilus*, *Bifidobacteria* (*B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*), *Lactobacilli* (*L.acidophilus*, *L. plantarum*, *L. para-casei*, e *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*)

Itália (111)		<ul style="list-style-type: none"> - n (com comorbilidade GIs) = 27 - n (sem comorbilidade GIs) = 54 			<ul style="list-style-type: none"> - Nível de 25(OH)D pode estar inversamente correlacionado com sintomatologia GI; - Correlação inversa entre 25(OH)D e leptina; - Melhoria na pontuação total de ADOS ²após administração de probióticos está relacionada com os níveis de 25(OH)D.
Billeci et al., 2022, Itália (112)	Ensaio Clínico Randomizado Controlado, Duplo cego	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 46 - n (sexo masculino) = 35 - n (sexo feminino) = 11 - Idade: 18 a 72 meses - Idade média: 46.56 meses <p>- n (probiótico)= 26</p> <p>- n (placebo)= 20</p>	De Simone Formulation (“Vivomixx” ou “Visbiome”) ¹	6 meses Número de bactérias não foi referido	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição de potência nas regiões frontopolares nas bandas beta e gama e aumento da coerência destas juntamente com uma mudança na assimetria frontal, o que sugere uma modificação em direção a uma atividade cerebral típica.
Meguid et al., 2022, Egípto (49)	Ensaio clínico Controlado Randomizado	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 40 - n (sexo masculino) = 27 - n (sexo feminino) = 13 - Idade: 2 a 5 anos 	<i>Bifidobacterium spp.</i> ; <i>Lactobacillus spp.</i>	3 meses 10g do suplemento, contendo probiótico (10 ⁸ /g), 1x/dia	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento na colônia de <i>Bifidobacterium spp.</i>, <i>Lactobacillus spp</i> (aumento mais significativo em <i>Bifidobacterium spp.</i>); - Diminuição de peso e IMC³; - Melhoria da intensidade de comportamentos na escala CARS⁴ (90%), nomeadamente na relação interpessoal, uso do corpo, comunicação verbal, visual, resposta intelectual, entre outros; - Diminuição de ansiedade; - Aumento de sono profundo;

² Autism Diagnostic Observation Schedule

³ Índice de Massa Corporal

⁴ Childhood Autism Rating Scale

					<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição de sintomas de dor e desconforto abdominal; - Diminuição na severidade de episódios de diarreia e de obstipação.
Guidetti et al., 2022, Itália (70)	Ensaio Clínico Randomizado, Cruzado e Duplo cego	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 61 - n (sexo masculino) = 11 - n (sexo feminino) = 50 - Idade: 24 meses a 16 anos - Idade média: 48 meses - n (probiótico) = 30 - n (placebo) = 31 	<p><i>Limosilactobacillus fermentum</i> LF10;</p> <p><i>Ligilactobacillus salivarius</i> LS03;</p> <p><i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LP01;</p> <p>Mistura de 5 espécies de <i>Bifidobacterium longum</i> DLBL</p>	<p>3 meses de toma de probióticos/placebo</p> <p>8 meses totais de estudo</p> <p>To: Início de toma de probióticos/placebo por 3 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1º mês: 1 saqueta/dia - 2º e 3º mês: 2 saquetas/dia <p>T1: avaliação + 2 meses “washout”</p> <p>T2: Avaliação após “washout”</p> <p>Mistura com probióticos: 10×10^9 UFC⁵/AFU⁶, 2.5 g da Mistura probiótica em pó</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações significativas na diversidade beta; - Aumento das espécies de <i>S. thermophilus</i>, <i>B. longum</i>, <i>L. fermentum</i>, e <i>L. salivarius</i> nas amostras fecais - Melhoria dos sintomas GIs (nomeadamente dor abdominal e diarreia); - Melhoria na comunicação, comportamentos mal adaptativos, linguagem perceptiva e aspetos socio-relacionais; - Melhoria de sintomas comportamentais relacionados com sintomas GIs; - Melhoria do nível de stresse parental.
Niu et al., 2019,	Ensaio clínico Controlado	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 114 - n (sexo masculino) = 96 	6 espécies de bactérias (não	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações na microbiota entre participantes com PEA e sem PEA - Redução da magnitude de sintomas GIs;

⁵ Unidade Formadora de Colónias

⁶ Active Fluorescent Units

China (113)		<ul style="list-style-type: none"> - n (sexo feminino) = 19 - Idade: 3 a 8 anos - Idade média: 4 anos <ul style="list-style-type: none"> - n (com comorbilidade GI) = 70 - n (controlo, apenas tratadas com ABA) = 28 <p>Crianças sem PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 40 - n (sexo masculino) = 20 - n (sexo feminino) = 20 - Idade: 3 a 8 anos - Idade média: 4 anos <ul style="list-style-type: none"> - n (com comorbilidade GI) = 0 	<p>identificadas quais)</p> <p>Programa ABA por 4 semanas em 37 das crianças com PEA (22 com sintomas GI e 15 sem sintomas GI)</p>	<p>Cada bactéria 1×10^9 <i>UFC</i>⁵/ g, 6 g/dia (30 a 40 bilhões de <i>UFC</i>⁵ no total)</p>	<p>- Melhoria de sintomas comportamentais relacionados com a PEA.</p>
Sanctuary et al., 2019, Califórnia (83)	<p>Estudo piloto, Controlado, Randomizado, Cruzado e Duplo cego</p>	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 8 - n (sexo masculino) = 7 - n (sexo feminino) = 1 - Idade: 2 a 11 anos - Idade média: 6.8 anos 	<p>Simbiótico: <i>Bifidobacterium longum infantis</i> + BCP⁷</p>	<p>Total de 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 semanas: simbióticos - 2 semanas: período <i>washout</i> - 5 semanas: prebióticos <p>BCP⁷ (0.15g/lb/dia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento bem tolerado; - Diminuição de comportamentos aberrantes, nomeadamente letargia; - Melhoria geral de sintomas GIs, Aumento significativo na percentagem de fezes com consistência normal e redução da proporção de fezes moles e duras. Redução significativa da dor relacionada com defecação; - Aumento de apetite e consumo de novos alimentos;

⁷ *Bovine Colostrum Product*

		<ul style="list-style-type: none"> - n (com comorbilidade GI) = 8 - n (sequência simbiótico/BCP) = 4 - n (sequência BCP/simbiótico) = 4 		<p><i>B. longum infantis</i> (20 bilhões UFC⁵/dia)</p> <p>Preparação de simbióticos e prebióticos, 20 bilhões de UFC⁵/dia probiótico, em pó</p>	-Redução da expressão intracelular de citocinas pelas células T CD4+, CD8+ e IL13+.
Arnold et al., 2019, Texas, Ohio (100)	Ensaio Clínico Randomizado e Cruzado	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 10 - Idade: 3 a 12 anos - Idade média: 8 anos <ul style="list-style-type: none"> - n (sequência probiótico/placebo) = 6 - n (sequência placebo/probiótico) = 4 	De Simone Formulation (“Vivomixx” ou “Visbiome”) ¹	<p>Total de 19 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 semanas: VISBIOME¹ - 8 semanas: placebo - 3 semanas: período <i>washout</i> <p>900 bilhões de bactérias, 1ª dose de meia saqueta nas primeiras 4 semanas com opção de aumentar para 1 saqueta se sem efeito</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria nos sintomas GIs; - Tratamento seguro, com efeitos adversos mínimos.
Shaaban et al., 2018, Egípto (37)	Estudo prospetivo	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 30 - n (sexo masculino) = 19 - n (sexo feminino) = 11 - Idade: 5 a 9 anos <p>Crianças sem PEA:</p>	Bifidobacteria longum; Lactobacillus rhamnosus; Lactobacillus acidophilus	<p>3 meses</p> <p>5g/dia (100x10⁶ dos 3 probióticos por cada 1g)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo das colónias de Bifidobacteria e Lactobacillus; - Diminuição significativa de peso e IMC; - Melhoria da severidade dos sintomas relacionados com PEA; - Melhoria de sintomas GIs .

		<ul style="list-style-type: none"> - n = 30 - n (sexo masculino) = 19 - n (sexo feminino) = 11 - Idade: 5 a 9 anos - Idade média: 84,77 meses 			
Russo et al., 2015, Illinois (106)	Estudo Observacional	<p>Crianças com PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 49 - n (sexo masculino) = 39 - n (sexo feminino) = 10 - Idade média: 11.4 anos <p>- n (com doenças GIs) = 18, dos quais 10 tomavam já probióticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - n (a receberem probióticos) = 26 <p>Crianças sem PEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n = 36 - n (sexo masculino) = 29 - n (sexo feminino) = 17 - Idade média: 10.2 anos 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis de MPO (mieloperoxidase plasmática) significativamente mais baixos em indivíduos em terapia probiótica; - Redução significativa dos níveis plasmáticos de cobre em indivíduos com PEA; - Toma de probióticos provavelmente altera a flora bacteriana intestinal, alterando as propriedades de absorção no intestino; - Probióticos associados a níveis mais baixos de cobre.

Secção 2. Resultados específicos dos estudos

Subsecção 1. Métodos de diagnóstico e questionários utilizados

Foram usados diferentes métodos de diagnóstico e questionários relativos à PEA nos estudos selecionados. São estes: DSM IV (70,106) , DSM-5 (37,70,100,110–113) , DSM-5-TR (49), CARS (49,112), ADI-R (37,49,70,100,106,112), ADOS (37,83,100,111), ADOS-2 (70,111,112), ADOS-CSS(110,111), ARS (70) e ATEC (37,113).

Quanto aos questionários e escalas utilizados para caracterizar sintomas GIs foram usados os seguintes: GSI (70,110–112) , 6-GSI (110,111) e 6-GSI modificada (37); QPGS-RIII (49,83); CHARGE GIH (83) e a escala de Bristol (83)

Foram adicionalmente também utilizados métodos de avaliação, escalas e questionários relacionados com variados outros sintomas que passo a citar: SCQ (112); RBS-R(83,112); CBCL (112); GMDS-R (112); VABS e VABS-II (70,112); CDI (112); SSP(49); PEP (70); ABC (83,100); ABAS-II (83); PedsQL (100); SRS (100); CSHQ (100). Foram também utilizadas nos estudos ASQP (49); PSI (70,100); PSSI (70) e PRAS-ASD (100).

Subsecção 2. Severidade dos sintomas relacionados com PEA.

No estudo Meguid et al., 2022 (49) foi revelada uma melhoria significativa dos sintomas relacionados com a PEA (em 90%).

Os sintomas que se mostraram mais alterados (com redução da sua severidade) foram relativos às seguintes categorias:

- Relações interpessoais (*p value* 0.007);
- Uso corporal (*p value* 0.011);
- Resposta visual (*p value* 0.004);
- Comunicação verbal (*p value* 0.001);
- Resposta intelectual (*p value* 0.009).

Existiu também diminuição de hiperatividade em 25%.

Ainda neste estudo o valor total na pontuação da escala CARS sofreu uma alteração de 32.68 ± 0.94 para 28.94 ± 0.84 – valor último relativo ao momento de avaliação após a toma de suplementação probiótica (*p value* 0.000). Foi também demonstrada uma melhoria significativa nos seguintes sintomas: imitação (*p value* 0.037); uso de objetos (*p value* 0.049); adaptação à mudança (*p value* 0.049); medo ou nervosismos (*p value* 0.027); comunicação não verbal (*p value* 0.027).

No estudo Guidetti et al., 2022 (70) foram notados os seguintes resultados:

- Melhoria na escala de linguagem precetiva e *skills* de comunicação;
- Ganho de resultados positivos comportamentais na escala PEP3;
- Melhoria de sintomas comportamentais relacionados com sintomas GIs.

Não foram referidas diferenças significativas entre o grupo de tratamento e placebo em relação à sensibilidade sensorial.

No estudo Niu et al., 2019 (113) 83,8% das crianças com PEA demonstrou melhoria significativa nos valores totais de ATEC assim como na comunicação, linguagem, sociabilidade, consciência sensorial/cognitiva e em saúde e comportamento físico após a toma de suplementação.

Entre as 31 crianças que apresentaram pontuações ATEC diminuídas:

- 17 apresentaram melhoria em sintomas comportamentais (contacto visual, obediência, comportamento de automutilação, etc.);
- 18 apresentaram melhoria no humor (frequência de choro, complacência);
- 19 apresentaram melhoria em sintomas relacionados com apetite e seletividade alimentar.

A taxa de melhoria nas crianças com PEA sem sintomas GIs (86,7% das crianças) foi maior do que no grupo com sintomas (78,9% das crianças). Ambos os grupos mostraram ser sensíveis a tratamento com probióticos.

No estudo Sanctuary et al., 2019 (83) não foram observadas diferenças em comportamentos adaptativos, ou em comportamentos repetitivos. Com base no questionário ABC, após a toma de suplemento combinado, ocorreu uma diminuição significativa no sintoma de letargia das crianças (*p value* 0.0499). Ocorreu também diminuição significativa em alguns comportamentos aberrantes após a toma do suplemento BCP – estes resultados não vão ser explorados devido ao foco do estudo ser terapêutica probiótica.

As pontuações da escala ABC não mostraram ter efeito de arrastamento. Isto deve-se ao facto de que os resultados foram semelhantes quando os participantes receberam primeiro o tratamento apenas com BCP em comparação com os que receberam primeiro o tratamento combinado.

A ausência de pioria de comportamentos aberrantes demonstra a boa tolerância dos suplementos em questão.

No estudo Shaaban et al., 2018 (37) verificou-se uma melhoria significativa nos valores totais avaliados na pontuação ATEC após a suplementação com probióticos. Estes dados representam uma diminuição na severidade dos sintomas relacionados com a PEA (*p value* 0.0001). Mais especificamente, o estudo revelou diminuição dos valores de ATEC relativos a quatro categorias de sintomas:

- Fala/linguagem/comunicação (*p value* < 0.017);
- Sociabilidade (*p value* < 0.001);
- Consciência sensorial/cognitiva (*p value* <0.026);
- Saúde/física/comportamental (*p value* <0.0001).

Subsecção 3. Ansiedade

Os três estudos (49,70,100) que avaliaram a ansiedade sentida pelos pais, ainda que por escalas diferentes (ASQP(49), PSSI (70), PRAS-ASD (100)), revelaram melhorias significativas nesta após a suplementação com probióticos.

Subsecção 4. Qualidade de sono

Dois estudos (49,113) referiram uma melhoria pronunciada na qualidade de sono e diminuição de distúrbios neste após suplementação com probióticos. Em Meguid et al., 2022 (49), ocorreu uma melhoria nos distúrbios de sono por 80%. Niu et al., 2019 (113) refere ainda que as crianças que apresentaram melhoria mais pronunciada foram aquelas que também apresentavam sintomas GIs no início do estudo.

Subsecção 5. Satisfação com o tratamento

Segundo Sanctuary et al., 2019 (83) e Arnold et al., 2019 (100) os pais das crianças participantes no estudo expressaram grande satisfação com o tratamento administrado. Sanctuary et al., 2019 (83) destacou que todos os pais sentiam que os seus filhos beneficiaram da suplementação, especialmente na redução de sintomas GIs crónicos. Além disso, muitos expressaram interesse em continuar o tratamento. Arnold et al., 2019 (100) quantificou essa satisfação, revelando uma pontuação média elevada (26 pontos numa escala de 10 a 30 pontos) numa escala de satisfação.

Subsecção 6. Sintomas Gastrointestinais

No estudo Meguid et al., 2022 (49) todas as crianças mostraram ter melhoria dos sintomas abordados pelo Questionário de sintomas GIs pediátricos de Roma versão III. Foi também relatada uma notável diminuição da severidade de episódios de diarreia.

O estudo Guidetti et al., 2022 (70) estudo revelou melhoria de sintomas relacionados com diarreia assim como redução significativa de outros sintomas GIs como dor abdominal após a toma de probióticos.

No estudo Niu et al., 2019 (113) 86.4% das crianças sentiu melhoria em relação aos sintomas GIs. As restantes crianças embora não tenham sentido melhoria dos sintomas, também não sentiu pioria. Não foram encontradas melhorias significativas na pontuação do questionário GI nas crianças do grupo de controlo.

No estudo Sanctuary et al., 2019 (83) foi observada uma melhoria dos sintomas GIs de foram global após a toma de suplementação combinada (por 100% dos participantes). Apenas 25% dos pais relataram maior melhoria global de sintomas GIs com a toma de

suplementação combinada em comparação com a toma de BCP enquanto 75% dos pais relatam maior melhoria global de sintomas GIs no suplemento apenas do BCP.

Em ambos os tipos de suplementação ocorreram alterações significativas na consistência das fezes (*p value* 0.042 com BCP e *p value* 0.015 na suplementação combinada) assim como uma redução significativa na dor relacionada com defecação (*p value* 0.044 com BCP e *p value* 0.020 na suplementação combinada).

Após a suplementação combinada observou-se um aumento significativo da percentagem de fezes com consistência normal (4 na escala de Bristol, *p value* 0,047) .

Quanto ao apetite por consumo de novos alimentos apenas 1 em 7 crianças com comportamento alimentar seletivo demonstrou aumento do apetite e consumo de novos alimentos após suplementação combinada.

Em ambos os tipos de suplementação (combinada e apenas com BCP), os pais de 7 das crianças relataram um retorno dos sintomas GIs após a interrupção do suplemento. Os resultados da frequência e consistência de fezes, frequência de sintomas GIs foram semelhantes se os participantes recebessem primeiro o tratamento apenas com BCP ou o tratamento combinado.

A frequência de diarreia aumentou aquando a toma BCP primeiro (alteração média da pontuação = 0,25) e uma diminuição média nas pontuações no braço combinado se recebessem o tratamento combinado primeiro (média mudança de pontuação = -1,25) que foi estatisticamente significativa (*p value* 0,005). No entanto, não houve diferença com base na ordem para esta medida de resultado no tratamento apenas com BCP.

Ocorreu também diminuição significativa em vários outros sintomas GIs após a toma do suplemento com apenas BCP – estas não vão ser exploradas devido ao foco do estudo ser terapêutica probiótica.

Os pais mostraram-se interessados em continuar o tratamento (ambas as fórmulas) após o fim do estudo.

O estudo [Arnold et al. 2019](#) (100) não obteve resultados significativos estatisticamente.

Os efeitos de tamanho do estudo foram considerados mais informativos do que a significância estatística. Estes últimos sugerem que os probióticos podem têm um impacto positivo modelando a qualidade de vida pediátrica no módulo GI em PedsQL.

A melhoria dos sintomas GIs na semana 11 após a toma de probiótico em comparação com os valores base é maior do que aquela relatada no tratamento com placebo (d=67).

O módulo GI em PedsQL avalia: dor e dor de estômago, desconforto ao comer, limites de comida e bebida, problemas de deglutição, azia/refluxo, náusea/vômito, gases e inchaço, prisão de ventre, sangue nas fezes, diarreia, preocupação em defecar, preocupação com dores de estômago, medicamentos e comunicação.

É importante referir que o estudo em questão não estava focado na relevância estatística mas sim em avaliar a segurança e a viabilidade do probiótico em estudo.

No estudo Shaaban et al., 2018 (37) foi observada uma melhoria significativa após toma de probióticos por 3 meses nos seguintes elementos:

- Valor total da pontuação de 6-GSI (*p value* < 0.0001);
- Sintomas: obstipação (*p value* < 0.01); consistência das fezes (*p value* < 0.023); flatulência (*p value* < 0.037); dor abdominal (*p value* < 0.002).

Subsecção 7. IMC

Os valores relativos ao peso, embora tenham sofrido alterações significativas na maioria dos estudos referidos, não foram relatados devido à significativa variabilidade entre populações de diferentes estudos. Sendo o valor de IMC mais fácil de comparar entre os vários grupos de estudo, é este que está referido nesta subsecção.

No estudo Meguid et al., 2022 (49) ocorreu uma diminuição muito significativa do valor de IMC. No início do estudo este valor era de 14.043 ± 1.36 passando a 13.960 ± 1.24 no fim deste (*p value* 0.010).

No estudo Sanctuary et al., 2019 (83) não foram observadas alterações significativas. Apresentando um *p value* de 0.442 para a suplementação com BCP e um *p value* de 0.437 para a suplementação combinada. Dois participantes aumentaram o seu valor de IMC – tendo esta alteração carácter benéfico pois estes mesmos iniciaram o estudo com um valor de IMC baixo.

No estudo Shaaban et al., 2018 (37) a diminuição do valor de IMC foi significativa. No início do estudo este valor era de $17,04 \pm 1.36$ passando a $16,960 \pm 1.24$ no fim deste (*p value* 0.010).

Subsecção 8. Colónias de bactérias nas amostras

8.1 No início do Estudo

Apenas três estudos (37,70,113) caracterizaram as colónias de bactérias presentes nas amostras da população em estudo.

Em Guidetti et al., 2022 (70), previamente à suplementação com probióticos, os filos mais abundantes foram os seguintes: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (com mais de 90% da contagem total) seguidos por *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. Os géneros mais abundantes foram: *Bacteroides* e *Faecalibacterium*, seguidos por *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Gemmiger*, *Alistipes* e outros.

No estudo Niu et al., 2019 (113) foram encontradas diferenças significativas na uniformidade da microbiota e na abundância relativa de filos e géneros bacterianos entre os grupos de participantes com PEA e aqueles com desenvolvimento neurotípico. As crianças com PEA exibiram maior abundância de microbiota, mas menor uniformidade. Ao nível do filo, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* foram significativamente mais baixos no grupo com PEA, enquanto *Proteobacteria* e *Firmicutes* se apresentaram com valores mais elevados. Ao nível do género, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia* e *Blautia* foram significativamente mais baixos no grupo com PEA, enquanto *Lachnospira* se apresentava significativamente mais elevado.

No estudo Shaaban et al., 2018 (37) os níveis de *Bifidobacteria*, prévios à suplementação, encontraram-se significativamente mais baixos em crianças com PEA em comparação com as crianças do grupo de controlo (sem diagnóstico de PEA).

8.2. Após suplementação com Probióticos

No estudo Meguid et al., 2022 (49) verificou-se um aumento muito significativo no género *Bifidobacterium spp.* (*p value* 0.001), e um aumento significativo em *Lactobacillus spp* (*p value* 0.015).

No estudo Guidetti et al., 2022 (70) foram identificadas positivamente algumas bactérias nas amostras recolhidas após a suplementação sendo estas: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Limosilactobacillus fermentum* e *Ligilactobacillus salivarius*.

Neste estudo o tratamento teve um impacto pronunciado e específico na composição da microbiota, exigindo menos biomarcadores para distinguir os pontos no tempo (To- Início do estudo e T1 – Após tratamento) em comparação com o grupo placebo. Não se verificaram alterações significativas na diversidade alfa. Quanto à diversidade beta: no grupo tratamento são notáveis alterações significativas entre To e T1 (*p value* 0.019), alterações estas não observadas no grupo placebo.

No estudo [Sanctuary et al., 2019](#) (83) não se verificaram alterações significativas quanto às colônias de bactérias nas amostras colhidas. Os resultados foram semelhantes quando os participantes receberam primeiro o tratamento apenas com BCP em comparação com os que receberam primeiro o tratamento combinado.

No estudo [Arnold et al. 2019](#) (100) não ocorreu nenhuma mudança específica na diversidade ou na composição de família de espécies bacterianas colhidas nas amostras de fezes das crianças que possa ser atribuída à administração de probióticos. No entanto, as crianças mostraram diferenças individuais na composição e heterogeneidade da sua microbiota. Foi encontrada uma relação significativa entre a presença de *Lactobacillus* e os resultados clínicos relacionados com a pontuação de PedsQL.

No estudo [Shaaban et al., 2018](#) (37) foi verificado um aumento significativo dos níveis *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* em crianças com PEA (ambos com *p value* < 0.0001) após a suplementação de probióticos.

Subsecção 9. Outros

Quantidade de miRNA associado a PEA e a patologias GIs

O estudo de [Guiducci et al., 2023](#) (110) investigou a relação entre os perfis de expressão de miRNAs em duas condições: na PEA e nas patologias GIs. Por outro lado, os níveis de miRNAs associados às patologias GIs (miR-320a-5p, miR-31-5p e miR-223-5p) estavam significativamente aumentados em indivíduos com PEA - exceto miR-21-5p que apresentou uma expressão significativamente reduzida (*p value* < 0.0001).

Além disso, foi investigado o impacto da suplementação com probióticos na expressão dos miRNAs e nos níveis plasmáticos de lactoferrina e zonulina. Esta não alterou significativamente a expressão dos miRNAs em crianças com PEA. Não foram relatadas diferenças significativas nos níveis plasmáticos de lactoferrina e zonulina entre o início e o fim do estudo. No entanto, após a administração de probióticos, os níveis de lactoferrina estavam mais elevados no grupo com problemas GIs em comparação com o grupo sem problemas GIs (*p value* 0.04).

O estudo confirma que crianças com PEA apresentam um perfil alterado de miRNAs em comparação com crianças neurotípicas, e que essa alteração não foi modificada pela suplementação com probióticos.

Níveis de vitamina D

O estudo de [Guiducci et al., 2022](#) (111) revela uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D (25(OH)D) e leptina em crianças com PEA assim como a existência de uma regressão linear entre os níveis de leptina e IMC. Segundo este, reduções nos níveis de 25(OH)D estão associadas a um aumento significativo na gravidade dos sintomas GIs.

A resposta ao tratamento probiótico mostrou-se diretamente relacionada com os níveis de 25(OH)D (*p value* 0.05), demonstrando uma correlação positiva entre o uso de probióticos, os níveis de 25(OH)D e a melhoria na escala ADOS. Crianças com valores mais baixos de 25(OH)D apresentam pioria nos sintomas do PEA. É também referido que valores abaixo de 30ng/mL aumentam o risco de menor melhoria durante o tratamento probiótico (valores relacionados com suplementação de duração de 6 meses).

Níveis suficientes de 25(OH)D não afetaram a melhoria da pontuação de ADOS no grupo placebo, reforçando a hipótese de um efeito sinérgico entre 25(OH)D e probióticos. As crianças no grupo placebo não mostraram alteração nos valores de 25(OH)D.

Quantidade de MPO

O estudo de [Russo et al., 2015](#) (106) avaliou os níveis de MPO em crianças com PEA em relação ao uso de terapia probiótica. Os resultados revelaram que crianças com PEA que receberam terapia probiótica apresentaram níveis significativamente mais baixos de MPO em comparação com aquelas que não receberam terapia probiótica (*p value* 0,0009).

Além disso, observaram-se níveis plasmáticos de cobre significativamente mais baixos nas crianças com PEA que fizeram uso de terapia probiótica (*p value* 0,02). Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de zinco entre os grupos probiótico e não probiótico (*p value* 0,7). Os níveis de MPO não se apresentaram correlacionados com sexo, idade ou presença de doenças GIs.

Resposta de citoquinas celulares

O estudo de [Guidetti et al., 2022](#) (70) avaliou a resposta de células imunes em crianças com PEA submetidas a um tratamento simbiótico combinado e a tratamento apenas com BCP. Observou-se em ambas as modalidades de suplementação uma redução geral na

expressão de certas citocinas pelas células T CD4+ e CD8+. No grupo de tratamento combinado, foi notada uma diminuição significativa na frequência de células T CD4+/IL-13+ após este. Segundo este estudo *Bifidobacterium longum subsp infantis* tem um papel redutor na expressão de genes inflamatórios nas células epiteliais intestinais.

Resultados específicos ao tratamento com apenas BCP não estão aqui referidos devido ao foco desta revisão ser no tratamento adjuvante com probióticos.

Mudanças em EEG

O estudo conduzido por [Billeci et al., 2022](#) (112) investigou os efeitos do tratamento com probióticos nos padrões EEG em crianças com PEA. Os principais resultados destacam, no grupo que recebeu terapia probiótica, reduções significativas na potência nas bandas beta e gama, especialmente na zona frontopolar. Foi também demonstrado um aumento simultâneo da coerência frontopolar no grupo probiótico, também principalmente nas bandas beta e gama. Foram observadas associações entre medidas de EEG e variáveis clínicas/bioquímicas, incluindo correlações entre potência RFP (*Resting Frontal Power*) e sintomas de PEA, coerência frontopolar e habilidades comportamentais, e coerência frontopolar e níveis de TNF- α .

Ambos os grupos (probiótico e placebo) demonstraram mudanças nas medidas de assimetria frontal e frontopolar.

Subsecção 10. Efeitos secundários/adversos possivelmente relacionados com a toma da suplementação integrada no estudo

No estudo [Niu et al., 2019](#) (113), durante o tratamento com probióticos, 2 participantes desenvolveram diarreia (2 de 37 participantes) uma semana após o início da terapêutica. Estas reações adversas desapareceram após a terceira semana de uso contínuo da terapêutica. Nenhuma reação adversa grave, como infecção ou exacerbação dos sintomas, ocorreu durante o estudo. Estes dados demonstram que uma dosagem de 30 a 40 bilhões de UFC por dia foi adequada.

No estudo [Sanctuary et al., 2019](#) (83) o tratamento com probióticos foi bem tolerado no geral. O efeito secundário mais comum foi flatulência moderada (n=2), quer com BCP quer com suplementação combinada. No início da suplementação algumas crianças

apresentaram queixas de flatulência, no entanto esta diminuiu ao longo do tratamento até níveis inferiores aos basais.

No estudo Arnold et al. 2019 (100) não foram observados efeitos adversos sérios. Os efeitos adversos presentes, possivelmente relacionados com o estudo, foram relatados por 3 participantes durante a toma do probiótico e por 7 participantes durante a toma de placebo. Dos efeitos adversos GIs possivelmente atribuídos ao estudo, 2 ocorreram durante a toma de probióticos e 2 durante a toma de placebo.

Capítulo 5. Discussão

Esta revisão englobou a leitura integral de 10 estudos obtendo um número total de participantes igual a 590. Destas 590 crianças, 474 apresentavam diagnóstico de PEA e 116 desenvolvimento neurotípico. A idade dos participantes variou entre os 18 meses e os 16 anos. A maioria dos estudos incluiu na sua análise os resultados da toma de probióticos realizada em períodos entre 4 semanas a 6 meses. Apenas um dos estudos (106) não referiu a duração da toma de probióticos feita pelos participantes.

Existe uma diferença significativa na uniformidade da microbiota e na abundância relativa de filos e géneros bacterianos entre crianças com PEA e aquelas com desenvolvimento neurotípico. (70,113) Esta afirmação é verdade independentemente das crianças com PEA apresentarem ou não sintomas GIs. (37,70) A abundância de bactérias benéficas em crianças com PEA é significativamente menor do que em crianças sem PEA e ainda menor caso a criança apresente sintomas GIs de relevo. (70) A toma de probióticos revelou ser vantajosa para o aumento de bactérias benéficas em crianças com PEA. (37,49,106)

A falta de alterações significativas no estudo de Sanctuary et al., 2019 (83) poderá assentar em duas hipóteses: a de que os mecanismos moleculares por trás dos efeitos benéficos da suplementação probiótica residem na capacidade de estabilização das comunidades microbianas já presentes, tornando-as menos suscetíveis a perturbações de agentes agressores; ou de que o suplemento probiótico não foi eficaz e a redução de alguns sintomas GIs poderá ser devido a outros fatores como o de placebo.

A microbiota intestinal, através do eixo cérebro-intestino, está relacionada com perturbações de ansiedade (114,115), patologias psiquiátricas (116) e outros sintomas comportamentais. Assim sendo, os estudos associam a influência da microbiota intestinal à severidade dos sintomas em crianças com PEA.

Verificou-se pela maioria dos estudos (37,49,70,111,113) uma melhoria significativa de sintomas relacionados com PEA aquando da toma de probióticos em crianças com essa perturbação. São exemplos de sintomas e parâmetros que sofreram melhoria: a dificuldade nas relações interpessoais e sociabilidade (37,49,113), consciência sensorial/cognitiva (37,113), resposta visual e intelectual (49,113), comunicação e linguagem (37,49,70,113), entre outros. Várias crianças com PEA têm dificuldades em expressar sentimentos o que leva a que muitas vezes os sintomas GIs se manifestem

através de sintomas como irritabilidade ou comportamentos de objeção. Existe uma relação entre a sintomatologia GI e a severidade de PEA. (70)

Apenas um estudo (83) não revelou diferenças comportamentais adaptativas ou repetitivas após a toma de probióticos em crianças com PEA. No entanto, a fórmula de tratamento deste estudo era composta por simbióticos e BCP. É também de referir que não existiu porém nenhum agravamento de sintomas comportamentais.

Também a nível dos padrões de EEG foi notada melhoria significativa nas crianças com PEA após a toma de probióticos. Os probióticos têm potencial para modelar a atividade cerebral e o funcionamento cognitivo em crianças com PEA, melhorando as conexões cerebrais em direção a um padrão mais típico. (112) Os resultados referidos suportam a melhoria de sintomas notada nos outros estudos selecionados.

Outro foco importante a ter em atenção nos resultados após toma de probióticos prende-se com as potenciais alterações nos sintomas GIs. Os estudos selecionados fornecem uma visão abrangente sobre esta temática assim como evidências consistentes de que o uso de probióticos em crianças com PEA está associado a melhorias significativas nos sintomas GIs. Dos sete estudos que utilizaram escalas de avaliação de sintomas GIs, seis (37,49,70,83,100,113) destes revelaram de forma clara resultados positivos. Ocorreu uma melhoria geral nos sintomas (49) assim como também foram notadas, por exemplo, melhorias significativas em sintomas como diarreia e dor abdominal. (70)

Nos estudos foram ainda notados outros resultados positivos após suplementação com probióticos. Melhorias nos níveis de ansiedade sentida pelos pais (49,70,100) e na qualidade do sono das crianças em estudo (49,113) foram notadas. Algumas crianças com sintomas GIs apresentam mais alterações do sono, beneficiando significativamente da suplementação. (113) Também, a toma de probióticos mostrou-se influente para a diminuição do valor de IMC destas crianças. (37,49) Este resultado é importante visto que algumas crianças com PEA têm excesso de peso. (117,118)

A análise dos artigos selecionados também destacou várias outras descobertas interessantes. Em primeiro lugar, a suplementação com probióticos demonstrou aumentar os biomarcadores intestinais, especificamente a lactoferrina, sugerindo um potencial benefício na saúde intestinal dessas crianças. A lactoferrina tem um papel protetor, anti-inflamatório no intestino. (119,120) Outro resultado obtido prende-se com a redução de níveis de MPO (uma enzima pró-inflamatória) e a diminuição de níveis elevados de cobre. (106) Sendo o MPO um marcador de inflamação e níveis elevados de cobre relacionados com stresse oxidativo, diminuir estes valores contribui para a

melhoria da saúde nestes indivíduos. (120,121) Probióticos, quando combinados com BCP, reduzem a expressão geral das citocinas pelas células T CD4+ e CD8+. (83) Este resultado vai de encontro ao de outros artigos (122,123) que também mencionam o impacto que a terapia probiótica apresenta na redução de citocinas e parâmetros inflamatórios do sistema digestivo.

Além de todos os resultados positivos já mencionados, vários pais (83,100) das crianças participantes mostraram de forma geral satisfação com o tratamento.

Quanto à maximização do potencial terapêutico dos probióticos, foi observado que a manutenção de níveis adequados de vitamina D (acima de 30ng/mL) é crucial para maximizar a sua eficácia. (111) A coadministração de vitamina D e probióticos é sugerida como uma estratégia eficaz, especialmente em crianças com níveis basais inadequados de vitamina D, ressaltando a importância da avaliação dos níveis desta antes do tratamento probiótico em pacientes com PEA. (111) Crianças sem sintomas GIs mostraram-se mais sensíveis ao tratamento e aquelas com sintomas GIs podem necessitar de tratamentos mais longos e com maiores doses de probióticos. (113)

Em alguns estudos, os efeitos secundários ou adversos potencialmente relacionados com a suplementação integrada no estudo foram avaliados. Os resultados destes sugerem que a suplementação integrada foi geralmente segura e bem tolerada pelos participantes, com efeitos adversos leves e transitórios. Niu et al., 2019 (113) observa que dois pacientes desenvolveram diarreia após uma semana de tratamento com probióticos, ocorrência que desapareceu após três semanas de uso contínuo da terapêutica. No entanto, este fenómeno pode ser atribuído à reação de Jarisch-Herxheimer, indicando que a dosagem de probióticos administrada foi considerada adequada, sem ocorrência de reações adversas graves durante o estudo. Sanctuary et al., 2019 (83) também destaca que o tratamento foi geralmente bem tolerado, sendo a flatulência moderada o efeito secundário mais comum observado em ambos os grupos de tratamento. No entanto, a flatulência relatada diminuiu ao longo do tempo, indicando uma adaptação à suplementação. Arnold et al., 2019 (100) não observa efeitos adversos graves, com uma incidência similar de efeitos adversos GIs atribuídos ao estudo tanto no grupo de probióticos quanto no grupo placebo.

Folha em branco

Capítulo 6. Conclusão e Perspetivas Futuras

A análise detalhada dos estudos selecionados assim como a leitura de bibliografia relevante proporcionou uma visão abrangente acerca do papel dos probióticos como terapia adjuvante no controlo de sintomas associados à PEA em crianças. Os resultados foram conclusivos e destacam de forma significativa a alterada microbiota intestinal nas crianças com PEA bem como a sua implicação numa grande variedade de sintomas envolventes nesta perturbação. Não só foi notada melhoria a nível de habilidades sociais, consciência sensorial, comunicação, linguagem, padrões de sono e até mesmo nos níveis de ansiedade dos pais, como também no funcionamento cerebral (nos padrões de EEG).

Além disso, os probióticos demonstraram efeitos positivos na saúde intestinal, reduzindo biomarcadores inflamatórios e contribuindo para uma microbiota mais equilibrada.

Embora exista heterogeneidade nas escalas de avaliação utilizadas, variabilidade nos métodos de controlo e administração do tratamento, os resultados são bastante promissores. Estudos futuros podem beneficiar de maiores amostras de participantes, uso de grupos de controlo adequados, controlo da dieta dos participantes, e padronização nos métodos de avaliação da microbiota intestinal. Numa área tão complexa e extensa é imperativo a necessidade de abordagens rigorosas e padronizadas.

Os resultados desta revisão concluem que os probióticos têm um enorme potencial como intervenção terapêutica nas crianças com PEA, melhorando uma variedade de sintomas comportamentais e GIs. Adicionalmente, estes mostraram-se ser seguros e sem efeitos secundários de relevo. No entanto, são necessárias mais investigações assim como protocolos de tratamento mais rigorosos e padronizados com referência ao tempo de tratamento necessário e a quais as espécies mais adequadas para cada indivíduo.

Capítulo 7. Bibliografia

1. Dulcan's textbook of child and adolescent psychiatry / edited by Mina K. Dulcan. 3rd ed. American Psychiatric Association; 2022.
2. Monteiro P (Child and adolescent psychiatrist). Psicologia e psiquiatria da infância e adolescência. 595 p.
3. Asperger H. «Autistic psychopathy» in childhood. Frith U, editor. Autism and Asperger syndrome. New York, NY, US: Cambridge University Press; 1991. 37–92 p.
4. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217–50.
5. Bettelheim B. The empty fortress: infantile autism and the birth of the self. The empty fortress: infantile autism and the birth of the self. Oxford, England: Free Press of Glencoe; 1967.
6. Folstein S, Rutter M. INFANTILE AUTISM: A GENETIC STUDY OF 21 TWIN PAIRS. Vol. 18, *J. Child Psychol. Psychiat.* Pergamon Press; 1977.
7. Rutter M. Genetic Influences and Autism. Em: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* [Internet]. 2005. p. 425–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9780470939345.ch16>
8. Rutter M, Silberg J. GENE-ENVIRONMENT INTERPLAY IN RELATION TO EMOTIONAL AND BEHAVIORAL DISTURBANCE [Internet]. 2001. Disponível em: www.annualreviews.org
9. Wing L. The autistic spectrum. Vol. 350, *Lancet*. Elsevier B.V.; 1997. p. 1761–6.
10. Pichot P. Le DSM-III: troisième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie [DSM-III: the 3d edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association]. *Rev Neurol (Paris)*. 1986;142(5):489–99.
11. Psychiatric Association A. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição.
12. Rutter M. Rutter's child and adolescent psychiatry. Blackwell Pub; 2008. 1230 p.
13. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS FIFTH EDITION TEXT REVISION.
14. Kim SK. Recent update of autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr*. 15 de Janeiro de 2015;58(1):8–14.

15. American Psychiatric Association. (DSM-5-TR) Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
16. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the prevalence rising? Vol. 8, Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. 2002. p. 151–61.
17. Kim SK. Recent update of autism spectrum disorders. Korean J Pediatr. 15 de Janeiro de 2015;58(1):8–14.
18. EPIDEMIOLOGIA DO AUTISMO EM PORTUGAL [Internet]. [citado 18 de Março de 2024]. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/848>
19. Walensky RP, Bunnell R, Kent CK, Gottardy AJ, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020 Surveillance Summaries Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. 2020.
20. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: Prevalence, clinical characterization, and medical conditions. Dev Med Child Neurol. 2007;49(10):726–33.
21. Matson JL, Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. Res Autism Spectr Disord. 2011;5(1):418–25.
22. Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders [Internet]. 2009. Disponível em: <http://www.dds.ca.gov/Autism/docs/AutismReport2003.pdf>,
23. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Vol. 33, Neuroscience Bulletin. Science Press; 2017. p. 183–93.
24. Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism. Vol. 30, Cellular and Molecular Neurobiology. 2010. p. 161–71.
25. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. JAMA Psychiatry. 1 de Setembro de 2020;77(9):936–43.
26. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. J Child Psychol Psychiatry. 1 de Maio de 2016;57(5):585–95.

27. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. Vol. 9, *Nature Reviews Genetics*. 2008. p. 341–55.
28. Greenberg DA, Hodge SE, Sowinski J, Nicoll D. Excess of Twins among Affected Sibling Pairs with Autism: Implications for the Etiology of Autism. Vol. 69, *Am. J. Hum. Genet.* 2001.
29. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. Vol. 156, *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011. p. 255–74.
30. Mohameddessa M, Waliddqoronn Eh Editors M. *Advances in Neurobiology 24 Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management* [Internet]. Disponível em: <http://www.springer.com/series/8787>
31. Kawicka A, Regulska-Ilow B. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2013;64(1):1-12 HOW NUTRITIONAL STATUS, DIET AND DIETARY SUPPLEMENTS CAN AFFECT AUTISM. A REVIEW.
32. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1).
33. Mulle JG, Sharp WG, Cubells JF. The gut microbiome: A new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep.* 1 de Fevereiro de 2013;15(2).
34. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. Agosto de 2010;16(4):444–53.
35. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav.* 1 de Janeiro de 2015;138:179–87.
36. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 16 de Setembro de 2011;6(9).
37. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci* [Internet]. Novembro de 2018;21(9):676–81. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=ah&AN=132271427&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
38. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol.* Outubro de 2012;72(10):1272–6.

39. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can Association Between Preterm Birth and Autism be Explained by Maternal or Neonatal Morbidity? *Pediatrics* [Internet]. 1 de Novembro de 2009;124(5):e817–25. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3582>
40. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. Julho de 2011;41(7):891–902.
41. Li M, Fallin MD, Riley A, Landa R, Walker SO, Silverstein M, et al. The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2016;137(2):e20152206. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2206>
42. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 14 de Abril de 2015;313(14):1425–34.
43. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 13 de Fevereiro de 2013;309(6):570–7.
44. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. Vol. 26, *Journal of Neuroscience*. 2006. p. 6897–906.
45. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. Vol. 15, *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd; 2005. p. 225–30.
46. Goodman R, Scott S, Goodman S, Medicine B, Scott Bsc S. *Child and Adolescent Psychiatry THIRD EDITION Child and Adolescent Psychiatry* [Internet]. Disponível em: www.wiley.com/go/mindmatters
47. Chevallier C, Kohls G, Troiani V, Brodtkin ES, Schultz RT. The social motivation theory of autism. Vol. 16, *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Ltd; 2012. p. 231–9.
48. Bauminger N, Kasari C. Loneliness and friendship in high-functioning children with autism. *Child Dev*. 2000;71(2):447–56.
49. Meguid NA, Mawgoud YIA, Bjørklund G, Mehanne NS, Anwar M, Effat BAEK, et al. Molecular Characterization of Probiotics and Their Influence on Children with Autism Spectrum Disorder. *Mol Neurobiol* [Internet]. Novembro de 2022;59(11):6896–902. Disponível em:

- <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=cmedm&AN=36050597&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
50. Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, Iannuzzi D, Cleave J Van. Prevalence of Overweight and Obesity in a Large Clinical Sample of Children With Autism.
 51. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. Vol. 17, Trends in Molecular Medicine. 2011. p. 97–107.
 52. KELLY DL, CONLEY RR, LOVE RC, HORN DS, USHCHAK CM. Weight Gain in Adolescents Treated with Risperidone and Conventional Antipsychotics Over Six Months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 1 de Janeiro de 1998;8(3):151–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.1998.8.151>
 53. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 2014;22(2). Disponível em: https://journals.lww.com/hrpjournal/fulltext/2014/03000/obesity_in_children_with_autism_spectrum_disorder.4.aspx
 54. Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and Autism. *Pediatrics* [Internet]. 1 de Dezembro de 2015;136(6):1051–61. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1437>
 55. Pickles A, Anderson DK, Lord C. Heterogeneity and plasticity in the development of language: A 17-year follow-up of children referred early for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1 de Dezembro de 2014;55(12):1354–62.
 56. Goodwin A, Matthews NL, Smith CJ. The Effects of Early Language on Age at Diagnosis and Functioning at School Age in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 1 de Julho de 2017;47(7):2176–88.
 57. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018/01/02. 2011;198(4):289–94. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/A22BEF7D3EF24E1F4965689652E19A08>
 58. Zeanah CH, Carter AS, Cohen J, Egger H, Gleason MM, Keren M, et al. Diagnostic Classification of mental health and development disorders of infancy and early childhood DC:0–5: Selective reviews from a new nosology for early childhood psychopathology. Vol. 37, *Infant Mental Health Journal*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 471–5.
 59. Afonso AD. DGS: Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto [Internet]. Disponível em: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum disorder in under 19s: Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral recognition, referral and diagnosis al and diagnosis Clinical guideline [Internet]. 2017. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg128
61. Dawson G, Jones EJ, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, et al. Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(11):1150–9.
62. Waters CF, Amerine Dickens M, Thurston SW, Lu X, Smith T. Sustainability of Early Intensive Behavioral Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder in a Community Setting. *Behav Modif*. 1 de Janeiro de 2020;44(1):3–26.
63. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. Vol. 32, *Journal of Psychopharmacology*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 3–29.
64. Crowe BHA, Salt AT. Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum (NICE clinical guideline 170). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 1 de Fevereiro de 2015;100(1):20–3.
65. Taylor DM, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry [Internet]. Wiley; 2015. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=Lb77CAAAQBAJ>
66. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: Implications for psychiatry. Vol. 18, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 552–8.
67. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* [Internet]. 2007;5(7):177. Disponível em: www.plosbiology.org
68. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Vol. 486, *Nature*. 2012. p. 222–7.
69. Knudsen E. Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior. *J Cogn Neurosci*. 1 de Novembro de 2004;16:1412–25.
70. Guidetti C, Salvini E, Viri M, Deidda F, Amoruso A, Visciglia A, et al. Randomized Double-Blind Crossover Study for Evaluating a Probiotic Mixture on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms of Autistic Children. *J Clin Med* [Internet]. 6 de Setembro de 2022;11(18). Disponível em:

- <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=cmedm&AN=36142909&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
71. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. Vol. 21, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2016. p. 738–48.
 72. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The «psychomicrobiotic»: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. Vol. 63, *Pathologie Biologie*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 35–42.
 73. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. Vol. 78, *JAMA Psychiatry*. American Medical Association; 2021. p. 1343–54.
 74. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. Vol. 128, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2024.
 75. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Vol. 474, *Biochemical Journal*. Portland Press Ltd; 2017. p. 1823–36.
 76. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. Vol. 148, *Cell*. Elsevier B.V.; 2012. p. 1258–70.
 77. Gerard Clarke C, Walsh J, Griffin BT, Clarke G, Hyland NP. Drug-gut microbiota interactions: implications for neuropharmacology. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018;175:4415. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v175.24/>
 78. Santocchi E, Guiducci L, Prospero M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 1 de Setembro de 2020;11. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=edsdoj&AN=edsdoj.6df69ef031a49e286573936050698c3&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
 79. Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. Vol. 47, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. Springer New York LLC; 2017. p. 480–9.

80. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. Vol. 324, Neuroscience. Elsevier Ltd; 2016. p. 131–9.
81. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 1 de Dezembro de 2019;9(1).
82. He J, Gong X, Hu B, Lin L, Lin X, Gong W, et al. Altered Gut Microbiota and Short-chain Fatty Acids in Chinese Children with Constipated Autism Spectrum Disorder. *Sci Rep.* 1 de Dezembro de 2023;13(1).
83. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One* [Internet]. 9 de Janeiro de 2019;14(01):1–30. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=9h&AN=134040470&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
84. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 26 de Janeiro de 2016;7.
85. Adams DJ, Susi A, Erdie-Lalena CR, Gorman G, Hisle-Gorman E, Rajnik M, et al. Otitis Media and Related Complications Among Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 1 de Maio de 2016;46(5):1636–42.
86. Li H, Guo W, Li S, Sun B, Li N, Xie D, et al. Alteration of the gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder in China. *Front Microbiol.* 13 de Fevereiro de 2024;14.
87. Hughes HK, Ashwood P. Anti-Candida albicans IgG antibodies in children with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry.* 2018;9.
88. Sadek AA. Candida Albicans Infection in Autism [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/274719880>
89. Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food Selectivity and Sensory Sensitivity in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Am Diet Assoc.* Fevereiro de 2010;110(2):238–46.
90. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord.* 1 de Setembro de 2013;43(9):2159–73.

91. Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M. Food selectivity in autism spectrum disorders: A systematic review. Vol. 29, *Journal of Child Neurology*. SAGE Publications Inc.; 2014. p. 1554–61.
92. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Journal of Pediatrics*. 2010;157(2):259–64.
93. Dovgan K, Gynegrowski K, Ferguson BJ. Bidirectional relationship between internalizing symptoms and gastrointestinal problems in youth with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 1 de Novembro de 2023;53(11):4488–94.
94. Hsiao EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. Vol. 22, *Harvard Review of Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 104–11.
95. Horvath K, Perman JA. Autism and Gastrointestinal Symptoms. 2002;
96. Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, Cena H, Del Bianco T, Narzisi A, et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver Disease*. 1 de Março de 2016;48(3):248–54.
97. Leader G, Tuohy E, Chen JL, Mannion A, Gilroy SP. Feeding Problems, Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior and Sensory Issues in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 1 de Abril de 2020;50(4):1401–10.
98. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. Março de 2009;39(3):405–13.
99. Mack DR. Probiotics-mixed messages. *Can Fam Physician*. Novembro de 2005;51(11):1455–7, 1462–4.
100. Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. Novembro de 2019;29(9):659–69. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=ah&AN=139549167&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
101. SUNAND K, MOHAN GK, BAKSHI V. Enrichment of Gut Ecosystem by Daily Supplementation of Selective Probiotic Strains and Probiotic Complex in Dysbiosis Condition of Autism. *International Journal of Pharmaceutical Research* (09752366) [Internet]. Janeiro de 2021;13(1):4614–28. Disponível em:

- [https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=e
db&AN=155803508&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site](https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=e
db&AN=155803508&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site)
102. Jendraszak M, Gałęcka M, Kotwicka M, Regdos A, Pazgrat-Patan M, Andrusiewicz M. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers. *Sci Rep* [Internet]. 20 de Dezembro de 2021;11(1):24274. Disponível em:
[https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=c
medm&AN=34931007&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site](https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=c
medm&AN=34931007&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site)
 103. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, et al. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry* [Internet]. 4 de Junho de 2016;16:1–16. Disponível em:
[https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=a
9h&AN=115966580&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site](https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=a
9h&AN=115966580&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site)
 104. Wang L, Zhang J, Guo Z, Kwok L, Ma C, Zhang W, et al. Effect of oral consumption of probiotic *Lactobacillus planatarum* P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages. *Nutrition*. 2014;30(7–8):776–783.e1.
 105. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, Haschke-Becher E, Magliola C, Rochat F, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3):368–76.
 106. Russo AJ. Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children. *Clin Med Insights Pediatr* [Internet]. Janeiro de 2015;(9):13–7. Disponível em:
[https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=a
9h&AN=103562646&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site](https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=a
9h&AN=103562646&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site)
 107. Critchfield JW, Van Hemert S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011.
 108. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. Vol. 324, *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2016. p. 131–9.
 109. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.

110. Guiducci L, Cabiati M, Santocchi E, Prosperi M, Morales MA, Muratori F, et al. Expression of miRNAs in Pre-Schoolers with Autism Spectrum Disorders Compared with Typically Developing Peers and Its Effects after Probiotic Supplementation. *J Clin Med* [Internet]. 18 de Novembro de 2023;12(22). Disponível em:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=38002774&lang=pt-pt&site=ehost-live>
111. Guiducci L, Vassalle C, Prosperi M, Santocchi E, Morales MA, Muratori F, et al. Vitamin D Status in Children with Autism Spectrum Disorders: Determinants and Effects of the Response to Probiotic Supplementation. *Metabolites* (2218-1989) [Internet]. Julho de 2022;12(7):N.PAG-N.PAG. Disponível em:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=e db&AN=158299181&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
112. Billeci L, Callara AL, Guiducci L, Prosperi M, Morales MA, Calderoni S, et al. A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism. *Autism* [Internet]. Janeiro de 2023;27(1):117–32. Disponível em:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=e db&AN=161061576&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
113. Niu M, Li Q, Han Y, Zhang J, Wen F, Dang W, et al. Characterization of Intestinal Microbiota and Probiotics Treatment in Children With Autism Spectrum Disorders in China. *Front Neurol* [Internet]. 5 de Novembro de 2019;10. Disponível em:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=e dselc&AN=edselc.2-52.0-85075381280&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>
114. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. Vol. 83, *Clinical Psychology Review*. Elsevier Inc.; 2021.
115. Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. Vol. 9, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
116. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The «psychomicrobiotic»: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. Vol. 63, *Pathologie Biologie*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 35–42.
117. Kahathuduwa CN, West BD, Blume J, Dharavath N, Moustaid-Moussa N, Mastergeorge A. The risk of overweight and obesity in children with autism

- spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, Obesity Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1667–79.
118. Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and Autism. Pediatrics [Internet]. 1 de Dezembro de 2015;136(6):1051–61. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1437>
 119. Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, Delagarza M. Lactoferrin: Balancing ups and downs of inflammation due to microbial infections. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017.
 120. Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. Vol. 57, Molecular Neurobiology. Springer; 2020. p. 2314–32.
 121. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. Vol. 13, Pathophysiology. 2006. p. 171–81.
 122. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. Vol. 2018, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2018.
 123. Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. World J Gastroenterol. 14 de Novembro de 2014;20(42):15632–49.