

UNICESUMAR - UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CAMPUS CURITIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NOS
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE CRIANÇAS COM TEA**

DILZA MERI KRUGER PAIM
KALITA IZADORA WOLFF PEREIRA GUIMARÃES

CURITIBA – PR
2022

DILZA MERI KRUGER PAIM
KALITA IZADORA WOLFF PEREIRA GUIMARÃES

**OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NOS
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE CRIANÇAS COM TEA**

Artigo apresentado ao curso de graduação da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharela em nutrição, sob a orientação da Prof^a. Me. Êmellie Cristine Alves.

CURITIBA – PR

2022

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 08 dias do mês de novembro de 2022,
às 21:30 horas, em sessão pública na sala 29 da
UniCesumar (Curitiba), na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor(a)
Emelie C. Alves e

composta pelos examinadores:

1. SILVIA MORA CONQUE SPINELLI
2. Demine Maria Gomes
3. Emelie C. Alves

o(a) aluno(a) Dilga Paim e Kalita Guimarães

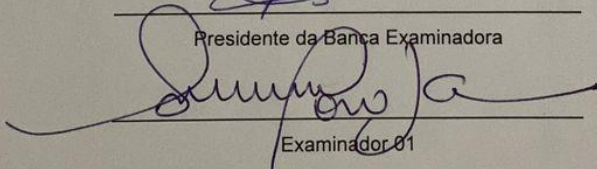
apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

Os efeitos da suplementação de pró e prebióticos nos sintomas gastrointestinais de crianças com TEA

como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em
Nutrição. Após reunião, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela

do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao
aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata
que será assinada por mim, pelos demais examinadores e pelo aluno.


Presidente da Banca Examinadora


Examinador 01

Demine Maria Gomes
Examinador 02

Dilga Paim Kalita Guimaraes
Acadêmico (s)

*Dedico esse trabalho a minha família que me ajudou com o seu apoio.
Agradeço por compreenderem minhas ausências.*

AGRADECIMENTOS

Às fontes onde tirei todo meu esforço e vontade de prosseguir, meus irmãos Derik, Kimberly e Jhonatan, meu pai Sebastião Izidoro e minha mãe Debora Wolff que caminharam comigo até aqui. Aos meus amigos Karolaine Matsuda, Elica Sepulveda e Ivis Ramalho que mesmo distante se mostraram próximos a mim e não me deixaram desistir.

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio.”

(Hipócrates)

OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE CRIANÇAS COM TEA

Dilza Meri Kruger Paim, Kalita Izadora Wolff Pereira Guimarães

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento da função cerebral que leva a desordem no comportamento social, linguagem, comportamentos repetitivos, estereotipados e que pode ser diagnosticado nos primeiros anos de vida. Uma característica comum à maioria das crianças com TEA são os sintomas gastrointestinais, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, flatulências e outros. Esses sintomas ligados a um desequilíbrio entre microrganismos comensais e patogênicos. A revisão teve por objetivo avaliar os efeitos de prebióticos e probióticos ou simbióticos na melhora destes sintomas. Teve como critério somente artigos originais, nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos cinco anos, com crianças na faixa etária de 2 a 12 anos. Como resultado, foram encontradas diferenças na composição da Microbiota Intestinal (MI) de crianças com TEA, assim como alterações nos perfis de oligoelementos. Com a introdução de probióticos e prebióticos juntos ou separadamente, ou associado a uma dieta de exclusão, houve uma melhora na modulação positiva da MI e da atividade metabólica, como também diminuição na frequência de sintomas gastrointestinais e melhora no comportamento social de crianças com o transtorno. Conclui-se que o tratamento com probióticos, prebióticos ou simbióticos traz um benefício para essas crianças, no entanto, para o alívio de sintomas gastrointestinais, mais estudos são necessários.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista; prebióticos; probióticos; autismo infantil; microbiota intestinal;

THE EFFECTS OF PREBIOTIC AND PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON SYMPTOMS GASTROINTESTINAL OF CHILDREN WITH ASD

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition that results in struggles in social behavior and language development as well as in repetitive and stereotyped behavior. It can be diagnosed in children's the first years. A common disturb to most children with ASD are gastrointestinal disorders, like diarrhea, abdominal pain, bloating, constipation, flatulence among others. These are symptoms that are linked to an imbalance between commensal and pathogenic microorganisms. This review aims at assessing the effects of prebiotics and probiotics or symbiotic in improving these symptoms. The literature review is restricted to original articles either in Portuguese or English that have been published in the last five years and are related to children aged between 2 and 12 years. Many studies found clear differences in the composition of the intestinal microbiota (IM) of children with ASD, as well as composition changes in the profile of trace elements. With the introduction of probiotics and prebiotics, jointly or separately or associated with a diet of exclusion, it was found an improvement in the IM positive modulation, in the metabolic activity, a decrease in the frequency of gastrointestinal symptoms and an improvement in social behavior of children. It is concluded that the treatment with probiotics, prebiotics or symbiotics brings benefits to children with ASD, however further research is still needed on gastrointestinal symptoms relief.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Prebiotics; Probiotics; Infant Autism; Intestinal Microbiota;

1 INTRODUÇÃO

Ações como déficit verbal, dificuldade na interação social, comportamentos repetitivos e restritos, muito e/ou pouco interesse demonstrativo, estímulos sensoriais etc., são transtornos que se enquadram dentro de um espectro denominado autista. Essa maneira de ser pode ter maior e menor intensidade em cada indivíduo que faça parte do espectro e são notadas comumente logo na infância, podendo ter seu desenvolvimento diagnosticado a partir dos 24 meses de idade (MORAL, et. al., 2021).

O Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), agência que compõe o Departamento de Saúde e Direitos Humanos dos Estados Unidos, fornece informações a cada dois anos sobre a saúde das crianças. Por meio de pesquisas, tem sido investigado, há mais de 20 anos a quantidade e as particularidades de crianças norte americanas dentro do espectro autista. (MORAL, et. al., 2021).

Em 2021, a cada 44 crianças, 1 tinha a possibilidade de ter grau de autismo, pesquisa feita pelo CDC avaliando crianças de 8 anos em 11 estados americanos (MATTHEW J. et. al., 2021). Isso mostra que teve um aumento na quantidade de diagnósticos em relação a estudos passados, como o de 2018, em que 1 criança a cada 59 era diagnosticada com autismo. Dados revelam também, por meio do CDC, que há incidência maior de meninos diagnosticados com TEA em relação às meninas (JON BAIO, et. al., 2018).

Como o Brasil não possui um órgão específico para desenvolver pesquisas sobre crianças com TEA, o número de indivíduos e as características do espectro, nos baseamos hoje nos dados obtidos pelo CDC (MORAL, et. al., 2021). Com o crescimento dessa população, novos projetos e estudos para melhorar a saúde, o bem-estar e a qualidade de vida de crianças no espectro do autismo são necessários.

Portanto, no ano de 2020 foi estabelecida no Brasil a Lei 13.977/2020 Romeu Mion para instituir a carteira de identificação da pessoa com transtorno do espectro autista (Cíptea), que garante os direitos como atenção integral, pronto atendimento, identifica a prioridade devida às pessoas com transtorno do espectro autista no atendimento em serviços público e privado, bem como no acesso destes às áreas da saúde, educação e assistência social. Destaca-se a necessidade da fita quebra-cabeça, símbolo mundial da conscientização do TEA, como forma de identificação em estabelecimentos públicos e privados referidos por lei (Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000; BRASIL. Diário Oficial da União, 2020).

Além disso, observa-se que os sintomas como, desconforto abdominal, distensão abdominal, diarreia, flatulências, etc. parecem ser bem frequentes em crianças com TEA. Isso

se dá, pelo desequilíbrio na quantidade de microrganismos vivos presentes na microbiota e como consequência no comportamento da criança (OLGA V. AVERINA, et. al., 2020). Como forma de tratamento para os Problemas Gastrointestinais (GI), está a introdução de pre e probióticos na alimentação dessas crianças, tanto na forma de alimentos como de suplementos.

Os prebióticos são tipos de oligossacarídeos advindos da alimentação. Estão presentes em legumes, vegetais e grãos, que não digeridos no intestino, são fermentados e servem de substrato energético para gêneros de bactérias ou microrganismos vivos (ex., lactobacillus, bifidobacterium) chamados de probióticos. Esses microrganismos vivem no trato GI e com mais intensidade no intestino grosso, nomeados como microbiota intestinal. Introduzindo na dieta apenas prebióticos, agem de maneira, entre muitas funcionalidades, a estimular o crescimento das bactérias no intestino que promovem a sua fermentação e melhora no trânsito intestinal. Quando introduzidos apenas os probióticos, têm a capacidade de recolonizar as bactérias benéficas da microbiota. É usado como tratamento para diarreia bem como auxílio no funcionamento do intestino, entre outros fatores. Desta forma, o simbiótico é o nome dado ao manejo de pre e próbióticos, que, juntos auxiliam na preservação de bactérias benéficas na microbiota, evitando distúrbios gastrointestinais e doenças (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

Portanto, diante dos benefícios que o uso de pre e probióticos trazem ao bom funcionamento do intestino, há de se almejar uma intervenção dietética, visando melhorar distúrbios gastrointestinais com o aumento de bactérias benéficas, reduzindo seus sintomas, como também favorecer uma melhor conduta em seu comportamento e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida para essas crianças com transtorno do espectro autista e o meio em que vivem. Com o aumento da incidência de indivíduos que apresentam o TEA, houve um crescimento acelerado em descobertas associadas à microbiota intestinal.

A pesquisa teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação de pre e probióticos nas alterações gastrointestinais em crianças com TEA por meio de uma revisão bibliográfica, tendo em vista os desconfortos gastrointestinais muito comuns nessas crianças e as conseqüências no seu comportamento.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Teve como método a revisão integrativa nas bases de dados das plataformas pubmed, scielo, Lilacs e google acadêmico, com as palavras-chave no idioma português: “Transtorno do

espectro autista, prebióticos, probióticos, autismo infantil e microbiota intestinal” e no idioma inglês: "Autism Spectrum Disorder, prebiotics, probiotics, infantile autismo, gut microbiota". Tendo como critério de inclusão somente artigos originais, nos idiomas português e inglês, artigos publicados nos últimos cinco anos, com crianças de ambos os sexos, na faixa etária de 2 a 12 anos. Foram excluídos da pesquisa artigos de revisão ou que estão em duplicidade, não publicados nos idiomas português e inglês ou que não tinham as palavras-chave definidas, publicados há mais de 5 anos, com crianças de ambos os sexos fora da faixa etária (2 a 12 anos).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Microbiota intestinal

Entende-se a microbiota intestinal (MI) como um ambiente com várias espécies de microrganismos. Na primeira infância, enquanto a criança não começa a ingestão de alimentos sólidos, a MI é composta por lactobacillus, sendo o principal microrganismo. Com a introdução alimentar, o tipo de dieta é fator primordial para uma flora intestinal saudável, pois uma dieta com ingestão muito rica em gorduras, carboidratos simples e pobre em fibras beneficia os microrganismos deletérios (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010), ocasionando, por vezes, desconfortos gastrointestinais e até mesmo doenças intestinais inflamatórias, metabólicas e neoplásicas (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017). Os carboidratos, quando mal absorvidos, elevam a osmolaridade na luz intestinal, gerando uma sequência de sintomas gastro intestinais. No caso de indivíduos que apresentam o transtorno do espectro autista, fatores limitantes da absorção de água podem resultar na distensão abdominal, diarreia, flatulência e cólicas. Do contrário, quando determinados açúcares não são absorvidos no cólon e são fermentados pela flora bacteriana podem levar a flatulência e a diarreia (DOUGLAS; CISTERNAS, 2004).

Em um estudo da patofisiologia sobre a má nutrição caracteriza o déficit proteico devido à uma dieta precária, hábitos alimentares, inadequada absorção no intestino entre outros fatores, a uma patologia chamada kwashiorkor. Esta patologia apresenta distúrbios na absorção intestinal relacionado a insuficiência de enzimas digestivas (Ex. amilase, lipases e diversas proteases) impedindo a continuidade do processo digestório, além disso nota-se atrofia das vilosidades intestinais ocasionando uma absorção deficiente de nutrientes tais como ácidos graxos e aminoácidos. Neste caso resulta na excreção fecal diarreica por má nutrição e irregularidades na motilidade intestinal bem como transtornos na MI. A má nutrição infantil

avalia também o comprometimento no sistema nervoso listando falhas no processo de aprendizado e um desenvolvimento intelectual lento (DOUGLAS; CISTERNAS, 2004).

Ademais em outra pesquisa, realizada por WONG GC et. al. (2021) com modelo animal, submetendo-o a exclusão de bactérias, notou-se mudanças em seu comportamento, como a ansiedade, sistema imunológico e deficiência na fisiologia intestinal. A avaliar a importância de interações com micróbios intestinais.

Contudo, a MI sendo bactérias e fungos que vivem no nosso intestino auxiliando na ingestão de alimentos, produção de metabolitos e neurotransmissores relacionados ao comportamento tal como o ácido aminobutírico (DUQUE, 2021) e na imunidade, nota-se que são essenciais com seus amplos filós e espécies de bactérias para cada indivíduo, bem como a alimentação como fator primordial para sua manutenção em suas complexidades.

3.2 Intolerância alimentar em crianças com TEA

O que comemos diz muito sobre o funcionamento do nosso corpo e a escolha do estilo de vida é um fator chave em que se define a alimentação. Hipócrates faz relação da escolha do alimento como forma de medicamento nos induzindo a preferência de um estilo de vida mais saudável. Isso se dá no intuito de evitar possíveis intercorrências (doenças) ao longo da vida, porém, quando o estilo de vida detém o poder de escolha, pode implicar no desenvolvimento de intolerâncias alimentares devido à ausência ou baixa produção de enzimas causada pela restrição de algum alimento. No caso do TEA, as crianças apresentam maiores restrições e recusas alimentares (MORAL, et. al., 2021), sendo na infância, estabelecidos os hábitos, aversões e preferências alimentares, que prosseguem até a fase adulta (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

A introdução alimentar na infância entra como modo de aprendizado em conhecer texturas, sabores e cheiros diferentes. A forma em que isso ocorre com crianças com transtorno autista pode ser diferente devido a hiper e hipossensibilidade (Wong GC et. al., 2021), proporcionando uma seletividade alimentar relacionada à textura, à cor, ao cheiro, ao sabor dos alimentos, ao local onde é feita a refeição e até mesmo aos acessórios usados na alimentação que levam a comportamentos próprios e à diferenciação na flora intestinal das mesmas. No entanto, a dieta pode vir a ser administrada com alimentos específicos, como a introdução de pre e parabióticos, esperando a melhora dos sintomas GI, como também, dentro de uma dinâmica, administrar a introdução do alimento conforme a aceitação da criança. De 45 a 70% das crianças com TEA apresentam dificuldades na seleção dos alimentos no momento da

refeição (MORAL, et. al., 2021), portanto, deve-se priorizar ambientes calmos no intuito de evitar distrações para um melhor resultado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

De uma forma geral, a intolerância alimentar em crianças é sempre um assunto novo, que deve ser tratado visando evitar a má nutrição, que na infância pode trazer falhas no aprendizado e retardo no desenvolvimento intelectual. Sobretudo, outros fatores nutricionais, como a deficiência de zinco, ácidos graxos e a intervenção na imunidade (DOUGLAS; CISTERNAS, 2004), são elementos que em uma dieta seletiva podem afetar a MI, pois resultam em uma menor ingestão nutricional, levando a problemas na absorção destes elementos.

3.4 Alergia alimentar

As alergias alimentares são definidas como reações imunológicas que podem ser mediadas por anticorpos imunoglobulinas E (IgE), não mediadas por IgE ou mediadas e não mediadas por IgE (mista). Os alimentos alergenos mais comuns são leite de vaca (caseína), ovo, trigo (glúten), soja, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar; no entanto, qualquer proteína alimentar pode causar alergia. No Brasil, observou-se um aumento no número de crianças com IgE sérico positivo para alimentos. O tratamento consiste na dieta de exclusão total do alimento. (LOPES; MENDONÇA, 2019).

As manifestações imunológicas das alergias não mediadas por IgE (celulares) geralmente ocorrem pelos sintomas gastrointestinais, e se apresentam como refluxo gastroesofágico, enteropatia, proctocolite, síndrome da enterocolite, cólica e constipação intestinal. A alergia ao trigo se manifesta por vários sintomas, afetando a pele, o trato gastrointestinal (vômitos, dor abdominal, diarreia) e o trato respiratório. (CASTRO *et al.*, 2020). Já a alergia ao leite de vaca (caseína) tem como sintomas gastrointestinais a dor abdominal seguida de náuseas, vômitos e diarreia. (Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), e Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), 2012).

Esses sintomas podem se apresentar tanto na introdução de alimentos específicos como na exclusão. Dessa forma, os sintomas gastrointestinais que ocorrem em crianças com TEA podem estar relacionados a intolerâncias alimentares, mas também a alergias alimentares como a proteína do leite, a proteína do trigo, a soja e outras. A alergia consegue se desenvolver devido a uma microbiota diferenciada das crianças com o transtorno, que leva a uma maior permeabilidade intestinal, permitindo a entrada de moléculas inadequadas, atingindo o tecido linfóide. (MAHAN; RAYMOND, 2018), Segundo Vannice (2012), “Uma dieta isenta de glúten, caseína ou soja pode ser útil” para crianças com TEA. No entanto, os estudos atuais

sobre a exclusão de alimentos, como a caseína e o glúten, no intuito de evitar desconfortos abdominais, são ainda limitados e inconclusivos.

3.5 Eixo microbiota-intestino-cérebro

O eixo microbiota-intestino-cérebro se refere a interação que existe entre esses três órgãos, isto é, como conversam entre si, a comunicação que ocorre entre o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso entérico (SNE) e a microbiota. É reconhecido como um modulador-chave para o TEA, assim como para outros distúrbios neurológicos (DUQUE, 2021). Por conseguinte, Wong GC et al. (2021) demonstra que o microbioma intestinal de crianças com TEA é diferenciado, e isso implica na alteração da síntese de metabólitos microbianos como os ácidos graxos de cadeia curta, vitaminas, bem como na produção de neurotransmissores, o que pode influenciar na comunicação com o cérebro. Quando a sinapse de serotonina fica prejudicada, ocasiona distúrbios gastrointestinais e alterações na MI, segundo um estudo realizado em camundongos.

Ademais, neste mesmo estudo, quando um modelo animal foi submetido a estresse, notou-se que promoveu diferenças em sua microbiota, apontando essa inter-relação em que o cérebro pode afetar o intestino, levando à ruptura da barreira intestinal e a respostas inflamatórias (Wong GC et al., 2021).

Contudo, como já mencionado, a MI produz neurotransmissores e estes atuam no sistema nervoso central (SNC). Ainda não foi determinado se os micróbios da MI agem positivamente no TEA a ponto de favorecer tratamentos e terapias em humanos (WONG; MONTGOMERY; TAYLOR, 2021).

3.6 Maneiras de tratamento

3.6.1 Prebiótico

Os prebióticos por definição são compostos oligossacarídeos da dieta e servem de substrato energético para os micróbios no trato gastrointestinal (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). Seus principais efeitos estão relacionados ao impacto na MI, já que servem de substrato para tal, bem como no aumento de bactérias e produção de ácidos graxos de cadeia curta. São fontes de oligossacarídeos os fruto-oligossacarídeos (FOS) e galacto-oligossacarídeos (GOS) (DUQUE, 2021).

3.6.2 Probiótico

São concentrados de organismos vivos que auxiliam para um ambiente microbiano saudável, diminuindo os micróbios com potencial maléfico a saúde (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010) e beneficiando a saúde do hospedeiro. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os mais comuns e usados para tratamento de diarreia como também após o uso de antibiótico e são encontrados facilmente em produtos fermentados, pó e cápsulas (WONG; MONTGOMERY; TAYLOR, 2021). Por isso, os probióticos podem ser usados no tratamento de TEA, pois auxiliam na regulação da MI, reduzindo sintomas do espectro.

O *bifidobacterium longum subsp infantis* é um dos primeiros microrganismos a colonizar o intestino do recém-nascido. Domina a microbiota intestinal, equilibrando o sistema imunológico, suprimindo a inflamação e melhorando a função da barreira intestinal. (CHICHILOWSKI et al., 2020)

A cepa probiótica da bactéria *limosilactobacillus reuteri* é conhecida por seus efeitos no tratamento e prevenção de muitos sintomas gastrointestinais, pois se prende ao epitélio intestinal, produz proteínas capaz de se ligar ao muco, não permitindo a entrada de microrganismos que causam doenças e ajudando no equilíbrio da microbiota intestinal. (SAVIANO et al., 2021)

3.6.3 Psicobiótico

Psicobiótico ou simbióticos é o nome dado à união de prebióticos e probióticos. A administração de probiótico age de diversas maneiras, sobretudo psíquica, de forma muito positiva, e quando junto de prebiótico, influencia na formação crescente de bactérias comensais na microbiota intestinal de indivíduos com TEA. Os psicobióticos podem auxiliar na regulação de neurotransmissores e proteínas, trazendo uma atuação importante no comportamento, cognição e aprendizagem (DUQUE, 2021) de crianças com o transtorno autista.

3.6.4 Zinco

A má absorção de zinco está relacionada a várias doenças intestinais. São sintomas de deficiência, apetite e paladar prejudicado, deficiências imunológicas e distúrbios de comportamento (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). O zinco é um macronutriente com funções enzimática, imunológica e hormonal no organismo. Proveniente da dieta, em grande parte, é absorvido no intestino delgado.

Wong GC et. al., em seu estudo, faz uma correlação da deficiência de zinco com alguns transtornos, incluindo o do espectro autista, podendo prejudicar funções gastrointestinais. A

relação do zinco com o TEA está no relato de sintomas que levam à má absorção do mesmo, e o aumento dessa absorção pode ser melhorado com administração de AGCC. Estes contribuem na diminuição do pH, no aumento da solubilidade de zinco e, porventura, sua absorção. Há relatos de deficiência de zinco em crianças com TEA que, sendo crônica, pode afetar na funcionalidade da MI.

Um estudo realizado com modelo de camundongo com TEA relacionou a proteína SHANK3 como característica associada ao TEA. Esta proteína, reguladora de sinapses, requer zinco para sua funcionalidade, montagem, manutenção e neurotransmissão, perdendo o mecanismo de controle sináptico se não houver a oferta de zinco. Em modelos animais de TEA, há uma baixa captação de zinco e proteínas SHANK3 na membrana. Quando foi aumentado o aporte de zinco na dieta de camundongos jovens, os comportamentos relacionados ao TEA foram revertidos em decorrência de o zinco ser importante na regulação e ativação do SHANK3 no cérebro (WONG et. al., 2021).

3.6.5 Colostro Bovino

O colostro é a secreção mamária bovina nos primeiros cinco dias após o nascimento do bezerro. É composto de oligossacarídeos, proteínas, imunoglobulinas, vitaminas, minerais, bactericidas (lactoferrina, lisozima e lactoperoxidase) e fatores de crescimento. A alta concentração de proteínas está relacionada com a alta concentração de imunoglobulinas (IgG), agentes imunológicos. Já a lactoferrina, lisozima e lactoperoxidase possuem características antivirais e antimicrobianas. A lactoperoxidase controla o crescimento de bactérias; a lactoferrina, além de antiviral, é tóxica para algumas bactérias gram-positivas e gram-negativas; e a lisozima atua no sistema imunológico promovendo a lise de bactérias gram-positivas.

Portanto, o colostro, com ações antimicrobianas, antifúngicas e antivirais, permite a destruição de bactérias como a *Escherichia coli*, *rotavírus* e *Cryptosporidium*. (SILVA et al., 2019). O colostro bovino é um prebiótico que consegue ser aliado, por seu comportamento antimicrobiano, melhorando a composição da MI de crianças com TEA e, por consequência, os desconfortos gastrointestinais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esclarecidamente, a presente revisão estabelece artigos científicos de estudos e pesquisas sobre efeitos de prebióticos e probióticos na MI de crianças com TEA, resultando em

547 artigos no total; destes, 543 foram descartados por critérios de exclusão, 4 estudos foram selecionados para avaliação com leitura integral e aplicados para revisão do presente trabalho cumprindo os critérios de inclusão, conforme apresentado na tabela 1.

TABELA 1 – RESULTADO QUANTITATIVO DE ARTIGOS PESQUISADOS

Pubmed (n = 7)	Google acadêmico (n = 532)	Lilacs (n = 8)	SciELO (n = 0)
547 resultados			
543 descartados			
4 (critério de inclusão)			

FONTE: As autoras, 2022.

Na tabela 2, são apresentadas as informações dos artigos revisionados com o ano de publicação, título do artigo, nome dos autores, objetivos e resultados, sendo numerados por ordem de leitura.

TABELA 2 – INFORMAÇÕES GERAIS DE ARTIGOS SELECIONADOS

Artigos	Ano de publicação	Título do artigo	Autores	Tipo de intervenção	Objetivo	Resultado (continua)
Artigo 3	2018	A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs)	Roberta Grimaldi, Glenn R. Gibson , Jelena Vulevic, Natasa Giallourou, Josué L. Castro-Mejía, Lars H.Hansen, E. Leigh Gibson, Dennis S. Nielsen and Adele Costabile.	Dieta de exclusão de glúten e caseína e suplementação do prebiótico Bimuno® oligossacarídeo (B-GOS®)	Avaliar o efeito de dietas de exclusão e prebióticos na microbiota intestinal de crianças com TEA.	Com dieta de exclusão e prebiótico (colostró bovino) houve impacto significativo com escores menores para dores abdominais e evacuação, além de melhora no comportamento social.
Artigo 2	2019	Perturbação dos perfis de oligoelementos e microbiota intestinal como indicadores de transtorno do espectro do autismo: um estudo piloto de crianças chinesas	Qixiao Zhaia, Shi Cena, Jinchi Jianga, Jianxin Zhaao, Hao Zhanga e Wei Chena.	-	Investigar os perfis de oligoelementos e microbiota intestinal de crianças autistas chinesas e filtrar o potencial indicadores metálicos ou microbianos da doença.	Alterações significativas nos perfis de oligoelementos e microbiota intestinal de crianças chinesas com TEA e revelam a potencial patogênese desta doença em termos de metabolismo de metais e microecologia intestinal.
Artigo 4	2019	Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms	Megan R. Sanctuary, Jennifer N. Kain, Shin Yu Chen, Karen Kalanetra, Danielle G. Lemay, Destanie R. Rose, Houa T. Yang, Daniel J. Tancredi, J. Bruce German, Carolyn M. Slupsky, Paul Ashwood, David A. Mills, Jennifer T.	Suplementação com-binada de colostro bovino (BCP) + probiótico (Bifidobacterium infantis) e BCP sozinho	Avaliar o efeito da suplementação de probiótico e colostro bovino nos sintomas gastrointestinais de crianças com TEA.	Algumas crianças tiveram melhora nos sintomas gastrointestinais crônicos.

TABELA 2 – INFORMAÇÕES GERAIS DE ARTIGOS SELECIONADOS

Artigos	Ano de publicação	Título do artigo	Autores	Tipo de intervenção	Objetivo	Resultado (Conclusão)
Artigo 1	2020	A assinatura neurometabólica bacteriana da microbiota intestinal de crianças pequenas com transtornos do espectro do autismo	Olga V. Averina, Alexey S. Kovtun, Svetlana I. Polyakova, Anastasia M. Savilova, Denis V. Rebrikov e Valery N. Danilenko.	Foi pedido para interromper o uso de qualquer medicamento e ou pre- e probióticos pois interferiam na MI	Detectar diferenças na composição taxonômica e no conteúdo de genes bacterianos que codificam enzimas chave envolvidas no metabolismo de compostos biomarcadores neuroativos nos meta-genomas na MI de crianças com TEA.	Diferenças estatisticamente significativas com diminuição da abundância média na microbiota de crianças com TEA foram encontradas para filos bacterianos. Abundâncias relativas médias dos genes detectados não revelaram muitas diferenças significativas nos metagenomas dos grupos que foram comparados e foram observados diminuições na abundância de genes ligados à produção de GABA, melatonina e ácido butírico nos metagenomas do TEA.

FONTE: As autoras, 2022

Para a obtenção dos resultados, os estudos coletaram amostras de cabelo e fezes de crianças com Transtorno do Espectro Autista.

TABELA 3 – APRESENTAÇÃO DO TIPO DE AMOSTRA UTILIZADA NOS ESTUDOS

AMOSTRA	FUNCIONALIDADE
Seres humanos (Fezes)	Coletados para analisar o perfil da MI.
Seres Humanos (Cabelo)	Utilizada para detectar as concentrações de minerais presentes sob análise.

FONTE: AVERINA, et al., 2020; ZHAIA, et al., 2019.

4.1 Ácido graxo de cadeia curta (AGCC)

Os ácidos graxos são caracterizados como ácidos carboxílicos e fazem do armazenamento de gordura e óleos uma forma de energia no organismo vivo. Um ponto que os diferencia é a sua cadeia hidrocarbonada, podendo ter de 4 a 36 carbonos ligados a ele (NELSON; COX, 2014)

A digestão de alguns carboidratos, como o amido resistente e fibras, não é totalmente concluída porque a amilase salivar e a amilase pancreática não conseguem dividir as ligações desses açúcares; assim, a conclusão do processo ocorre no cólon com a fermentação desses pelas bactérias, resultando na formação de AGCC e gases. (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

Segundo Duque et al (2021), a introdução dos probióticos *Limosilactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium longum* juntamente com um prebiótico GOS, em um modelo de microbioma animal in vitro simulando a microbiota intestinal de crianças com TEA, trouxe como resultado uma modulação positiva tanto da microbiota como da atividade metabólica, com aumento dos AGCC e diminuição dos níveis de amônia. Para complementar estudos da MI em humanos, métodos de fermentação in vitro podem ser utilizados. São sistemas artificiais que procuram reproduzir o ambiente em que os microrganismos experimentam no intestino. (MCDONALD, 2017).

Para Duque (2021), os ácidos graxos de cadeia curta, quando se ligam nos receptores de ácidos graxos livres e os ativam, podem influenciar no comportamento e na produção de neurotransmissores no cérebro, e complementa Mahan e Escott-stump (2010) que os AGCC podem ser aumentados com a introdução de prebióticos na dieta (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

4.2. Ácido gama-aminobutírico (GABA)

O GABA pode ser produzido por bactérias da MI (DUQUE, 2021). É um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, e sendo um neurotransmissor, pode atuar como uma via direta de comunicação entre cérebro e o intestino (WONG GC et al., 2021). Em um estudo com modelo animal, foi associado o sistema neurotransmissor γ -aminobutírico à encefalopatia epiléptica (DOUGLAS; CISTERNAS, 2004), doença associada ao TEA (INISP, 2022).

Segundo Averina et al. (2020), na flora intestinal das crianças com o transtorno, foi encontrado uma diminuição em quantidade de alguns genes de bactérias ligadas a produção de Gaba (*Alistipes* e *Bacteroides*), melatonina (*Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*) e ácido butírico (*Alistipes* e *Oscillibacter*).

4.3 Aspectos comportamentais

Como auxílio no tratamento, a introdução de probiótico expressa resultados nos comportamentos do TEA, que normalmente são generalizados, repetitivos e com déficit de interação social (MORAL, et. al., 2021). Wong et. al., em um estudo com modelo animal, atesta ser bem comum tais comportamentos relacionados à ansiedade, bem como a sinalização com o cérebro quando não submetidos a nenhuma fonte bacteriana intestinal. O modelo animal ASD-SHANK-3 em tratamento com probióticos obteve, como um dos resultados, a mudança de comportamento, ficando evidente uma possível influência do probiótico no eixo intestino-microbiota-cérebro, assim como a introdução do zinco resultou na reversão de comportamentos do TEA, por regular a transmissão sináptica.

Ademais além da função da microbiota intestinal em produzir neurotransmissores que envolvem significativamente no comportamento, é importante o destaque da comunicação do intestino-microbiota-cérebro em conjunto, pois uma parte influencia a outra. Assim, como que por fermentação bacteriana de fibras dietéticas o AGCC por entre ligação e ativação de receptores de ácidos graxos livres presentes no nervo vago e participação da produção de outros neurotransmissores no cérebro, permite então a regulação de enzimas em sua biossíntese. Contudo, ao ativar receptores de reconhecimento padrão de produtos bacterianos, pode afetar propriamente o comportamento, além disso, crianças com distúrbios gastrointestinais possuem por vezes comportamentos relacionados ao TEA em maior proporção (DUQUE, 2021).

Grimaldi et al (2018) chegou ao resultado de que uma dieta de exclusão aliada à intervenção com galacto-oligossacarídeo trouxe uma melhora no comportamento social de

crianças com TEA. Enquanto Sanctuary et al. (2019) encontrou uma redução significativa em certos comportamentos, como irritabilidade, letargia, estereotipia e hiperatividade, principalmente com a suplementação de colostro bovino. Associou a melhora do comportamento à diminuição dos desconfortos gastrointestinais explicada pela redução de citocinas pró-inflamatórias.

4.4 Aspectos da microbiota

Muitos aspectos da microbiota intestinal de crianças com o espectro autista demonstram um desequilíbrio que gera desconfortos gastrointestinais nesses indivíduos.

Grimaldi et al (2018) avaliou o impacto da dieta de exclusão e intervenção prebiótica (galacto-oligosacarídeo) com o objetivo de melhorar esses desconfortos GI e teve resultados significativos com escores mais baixos para dor abdominal e evacuação. Para Sanctuary et al. (2019), que fez uma suplementação de colostro bovino separadamente e combinado com o probiótico (*Bifidobacterium infantis*), relata que 100% das crianças participantes do estudo tiveram alguma melhora nos sintomas gastrointestinais pelo tratamento combinado, principalmente nos sintomas crônicos. Observou-se também um aumento significativo na porcentagem de fezes de consistência normal (4 na escala de Bristol).

O estudo de Averina et al. (2020), que analisou a composição taxonômica da MI de crianças com TEA comparado a de crianças neurotípicas, encontrou diferenças significativas entre o microbioma dessas crianças. Em crianças com TEA, foi observado uma diminuição da abundância média de bactérias dos gêneros *Barnesiella* e *Parabacteroides* e espécies *Alistipes putredinis*, *B. caccae*, *Bacteroides intestinihominis*, *Eubacterium rectale*, *Parabacteroides distasonis* e *Ruminococcus lactaris* na microbiota. Já Grimaldi et al (2018), encontrou uma menor abundância de *Bifidobacterium spp.* e família *Veillonellaceae* e uma presença maior de *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bacteroides spp.* Após a intervenção prebiótica de galactosacarídeo, aumentou a família de *Lachnospiraceae*.

Em contrapartida, em suas pesquisas, Zhaia et al. (2019) detectou um aumento de nove gêneros de bactérias (*bacteroides*, *parabacteroide*, *sutterella*, *lachnospira*, *bacillus*, *bilophila*, *lactococcus*, *lachnobacterium* e *oscillospira*) em crianças com TEA, comparado com o grupo de crianças típicas. Relata como explicativa para esse resultado a microbiota ser influenciada por fatores genéticos, dietéticos e estado fisiológico do hospedeiro. A proporção de *bacteroides* e *firmicutes* também teve um aumento significativo para o grupo com o transtorno.

Além disso, o estudo realizado por (ZHAIA et al., 2019) com crianças chinesas investigou a presença de nove oligoelementos (chumbo, cádmio, arsênico, cobre, zinco, ferro,

mercúrio, cálcio e magnésio) usando como amostra o cabelo de crianças com TEA e de um grupo controle. Sete desses elementos (chumbo, arsênico, cobre, zinco, mercúrio, cálcio e magnésio) tiveram níveis superiores no TEA em comparação ao outro grupo de crianças. As alterações significativas nos perfis de minerais (sete elementos) e de microrganismos da MI (nove gêneros) de crianças com o transtorno podem ser considerados marcadores biológicos do TEA (ZHAIA et al., 2019). Os sete elementos estavam alterados nas meninas, nos meninos o Hg permaneceu estável. No estudo, é descrito a presença de sintomas como dores abdominais, constipação e dispepsia, que podem estar ligados a uma disfunção na excreção desses metais no sistema digestivo, gerando seu acúmulo.

Ainda para Zhaia et al. (2019) tanto os microrganismos específicos quanto o metabolismo da microbiota foram afetados em crianças com TEA.

Grimaldi et al (2018) observou em seu estudo que uma dieta combinada entre prebiótico e dieta de exclusão melhorou significativamente o metabolismo e a composição da microbiota intestinal em indivíduos com TEA, mas também melhorou o sono destas crianças.

5 CONCLUSÃO

Os artigos mostram que existe uma diferença na microbiota intestinal de crianças neurotípicas e crianças com o Transtorno no Espectro Autista. Com a intervenção de probióticos, prebióticos ou simbióticos, houve uma melhora significativa na composição da flora intestinal e na atividade metabólica, trazendo resultados positivos no comportamento de interação social de crianças com TEA. No entanto, somente nos sintomas gastrointestinais crônicos houve algum resultado positivo com a suplementação. Contudo, os estudos tiveram um número pequeno de amostras, com sintomas gastrointestinais heterogênicos entre os participantes, sem considerar a genética, o histórico e a seletividade alimentar, muito comum em crianças com o transtorno. Portanto, para a obtenção de resultados mais eficazes, se vê necessário a realização de mais estudos com o tema.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA (ASBAI). **Guia prático da alergia a proteína ao leite de vaca (APLV) mediada pela IgE**. Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia, Vol. 35. nº 6, 2012. Disponível em: < <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v35n6a03.pdf> >. Acesso em: 20 de jun. de 2022.

AVERINA, O. V.; KOYTUN, A. S.; POLYAKOVA, S. I.; SAVILOVA, A. M.; REBRIKOV, D. V.; DANILENKO, V. N. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders. **Journal of Medical Microbiology**. Moscow, v. 69, n. 4, p. 558-571, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001178>. Disponível em: <<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001178>>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

BAIO, J.; WIGGINS, L.; CHRISTENSEN, D. L; et al. **Prevalência do Transtorno do Espectro do Autismo entre Crianças de 8 Anos — Rede de Monitoramento de Autismo e Deficiências de Desenvolvimento, 11 Sites, Estados Unidos, 2014**. **MMWR Surveill Summ 2018**. V. 67, n. 6, p. 1-16.

BRASIL, Lei nº 13.977/2020, de 08 de janeiro de 2020. Lei Romeo Mion. Institui a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (Ciptea), e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 8 de jan. 2020. Seção 1, p. 1. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/278042296/dou-secao-1-09-01-2020-pg-1>>. Acesso em: 12 de jul. de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. **Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2019.

CASTRO, A.P.B.M. *et al.* Manifestações clínicas. In: YONAMINE, G.H.; PINOTTI, R. (org.). **Alergia alimentar: alimentação, nutrição e terapia nutricional**. Barueri [SP]: Manole, 2021. Cap. 03 p. 25-29.

CHICHLAWSKI, M. *et al.*, 2020. ***Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (*B. infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352178/>>. Acesso em: 16 jun. 2022.

DOUGLAS, C. R.; CISTERNAS, J. R. **Fisiologia Clínica do Sistema Digestório**. 1º ed. São Paulo: Tecmedd Editora, 2004.

DUQUE, A. L. R. F. **Efeito de Psicobióticos no Transtorno do Espectro Autista**. 2021. 99 f. (Tese doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de ciências farmacêuticas, Araraquara 2021. DOI: Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/214898>>. Acesso em: 19 de maio de 2022.

GRIMALDI, R. et al. (2018), **A probiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs)**. Departamento de Ciências da Alimentação e Nutrição. Universidade de Reading. Reino Unido. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071894/> > Acesso em: 30 de maio de 2022.

LOPES, M.G.G.; MENDONÇA, R.B. Intolerância e Alergia Alimentar. *In*: CUPPARI, Lilian. (coord.) **Nutrição clínica no adulto**. 4. ed. Barueri [SP]: Manole, 2019. p. 461.

MAENNER, M. J.; SHAW K. A.; BAKIAN, A. V, et al. **Prevalência e características do transtorno do espectro do autismo em crianças de 8 anos — Rede de monitoramento de autismo e deficiências de desenvolvimento, 11 locais, Estados Unidos, 2018**. *MMWR Surveill Summ* 2021. V. 70, n. 11, p. 1-7.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MAHAN, L. K.; RAYMOND, J.L., **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 14ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

MCDONALD J.A.K., 2017. **In vitro models of the human microbiota and microbiome**. Centre for Digestive and Gut Health, Imperial College London, London. 2017. Emerging Topics in Life Sciences, Portland Press. 2017. Vol.1, Issue 4 Disponível em: <<https://portlandpress.com/emergtoplifesci/article-abstract/1/4/373/14418/In-vitro-models-of-the-human-microbiota-and?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 19 de jun. de 2022.

MORAL, A. et al. **Guia para Leigos Sobre o Transtorno do Espectro Autista (TEA)**. 1º ed. São Paulo: Autismo e realidade, 2020.

PASSOS, M.C.F.; MORAES FILHO, J.P. **Microbiota intestinal em doenças digestivas**. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto Alfa de Gastroenterologia, 2017, v. 54, nº 3 Jul/Set. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ag/a/PWWPRDNJMBf74f4YPbrjj5g/?lang=en>>. Acesso em: 16 de out. de 2022.

PETERSEN C.; ROUND JL., 2014. **Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease**. Department of Pathology, Division of Microbiology and Immunology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UTA, USA, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Defining+dysbiosis+and+its+influence+on+host+immunity+and+disease>>. Acesso em: 19 de jun. de 2022.

QIXIAO, Z.; SHI, C.; JIANGA, J.; ZHAOA, J.; HAO, Z. WEI, C. Disturbance of trace element and gut microbiota profiles as indicators of autism spectrum disorder: A pilot study of Chinese children. **Journal Environmental**. Jiangsu, v. 171, p. 501-509, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.060>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935119300350>>. Acesso em: 29 de maio de 2022.

SANCTUARY, MR, KLAIN, JN, CHEN, SY, KALANETRA, K, LAMAY DG, ROSE DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **Revista PLoS ONE**, Pisa, v. 14(1), p. 1-16, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>>. Acesso em: 30 de maio de 2022.

SAVIANO, A. *et al*, 2021. **Lactobacillus Reuteri DSM 17938 (Limosilactobacillus reuteri) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin?** Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306447/pdf/medicina-57-00643.pdf>>. Acesso em: 20 de jun. de 2022.

SILVA, E.G. dos S.O. *et al.*, 2019. **Bovine colostrum: benefits of its use in human food.** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cta/a/fhDSsmv75RCXjQw3CWSFvjB/?format=html>> Acesso em: 13 de jun. de 2022.

VANNICE, K.G, **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.** 13^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

VANZ, R. *et al.* Trigo. *In:* YONAMINE, G.H.; PINOTTI, R. (org.). **Alergia alimentar: alimentação, nutrição e terapia nutricional.** Barueri [SP]: Manole, 2021. Cap. 07 p. 69 -72

WONG, G. C. MONTGOMERY, J. M; TAYLOR, M. W. The Gut-Microbiota-Brain Axis in Autism Spectrum Disorder. **Revista: Exon Publications.** Brisbane, v.8, p. 95-113, 2021. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.gutmicrobiota>>. Acesso em: 20 de maio de 2022.