

USO DE PROBIÓTICOS NA PRÁTICA CLÍNICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**USE OF PROBIOTICS IN THE CLINICAL PRACTICE OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDER****USO DE PROBIÓTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA**Brenda Santana Portela¹, Tuany Santos Souza², Danyo Maia Lima³

e361553

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i6.1553>

PUBLICADO: 06/2022

RESUMO

Objetivo: caracterizar os estudos relacionados ao uso de probióticos na prática clínica do transtorno do espectro autista. Métodos: trata-se de uma pesquisa exploratória e descritiva, sob forma de revisão integrativa, onde foram incluídos artigos originais realizados com indivíduos com diagnóstico de autismo que utilizavam probióticos, em um recorte temporal de dez anos (2009 a 2019). Resultados: as cepas probióticas utilizadas no autismo mais descritas nos estudos foram do gênero *Lactobacillus* (77,7%), *Bifidobacterium* (55,5%) e *Streptococcus* (33,3%). Foram relatadas melhoras em distúrbios comportamentais, cognitivos e gastrointestinais, assim como perda de sobrepeso e diminuição de marcadores inflamatórios. Os efeitos adversos de maior ocorrência foram diarreia (44,4%), constipação (22,2%), erupção cutânea (22,2%). Conclusão: Os estudos demonstraram associação benéfica com o uso de probióticos em crianças e jovens com autismo. A população dos estudos foi considerada pequena pelos autores, o que leva a proposta de ensaios clínicos controlados por placebo, com populações maiores, para obtenção de dados mais confiáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Probióticos. Transtorno do Espectro Autista. Microbiota Gastrointestinal.**ABSTRACT**

Objective: to characterize studies related to the use of probiotics in the clinical practice of autism spectrum disorder. Methods: this is an exploratory and descriptive research, in the form of an integrative review, which included original articles carried out with individuals diagnosed with autism who used probiotics, in a time frame of ten years (2009 to 2019). Results: the probiotic strains used in autism most described in the studies were Lactobacillus (77.7%), Bifidobacterium (55.5%) and Streptococcus (33.3%). Improvements in behavioral, cognitive and gastrointestinal disorders, as well as weight loss and a decrease in inflammatory markers, have been reported. The most frequent adverse effects were diarrhea (44.4%), constipation (22.2%), rash (22.2%). Conclusion: Studies have shown a beneficial association with the use of probiotics in children and young people with autism. The study population was considered small by the authors, which leads to the proposal of placebo-controlled clinical trials, with larger populations, to obtain more reliable data.

KEYWORDS: Probiotics. Autism Spectrum Disorder. Gastrointestinal Microbiota.**RESUMEN**

Objetivo: caracterizar los estudios relacionados con el uso de probióticos en la práctica clínica del trastorno del espectro autista. Métodos: se trata de una investigación exploratoria y descriptiva, en forma de revisión integradora, que incluyó artículos originales realizados con personas diagnosticadas con autismo que usaron probióticos, en un lapso de tiempo de diez años (2009 a 2019). Resultados: las cepas probióticas utilizadas en el autismo más descritas en los estudios fueron Lactobacillus (77,7%), Bifidobacterium (55,5%) y Streptococcus (33,3%). Se han reportado mejoras en los trastornos conductuales, cognitivos y gastrointestinales, así como pérdida de peso y disminución de los marcadores inflamatorios. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (44,4%), estreñimiento (22,2%), exantema (22,2%). Conclusión: Los estudios han demostrado una asociación benéfica con el uso de probióticos en niños y jóvenes con autismo. La población de estudio fue

¹ Farmacêutica, graduada pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.² Farmacêutica. Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar. Mestra e Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.³ Farmacêutico. Mestre em Biociências pela Universidade Federal da Bahia.

considerada pequena por los autores, lo que lleva a proponer ensayos clínicos controlados con placebo, con poblaciones más grandes, para obtener datos más fiables.

PALABRAS CLAVE: *Probióticos. Trastorno del espectro autista. Microbiota gastrointestinal.*

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) se desenvolve na primeira infância, mais comumente no gênero masculino¹ e é caracterizado por um conjunto de distúrbios no desenvolvimento neurológico que afeta a linguagem, causa *déficits* na comunicação e interação social, assim como comportamentos repetitivos e restritivos^{2,3}.

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)⁴, estima-se que uma a cada 160 crianças possui TEA, 70 milhões de pessoas em todo mundo, sendo 2 milhões no Brasil. Neste aspecto epidemiológico, verifica-se um aumento global na prevalência dessa condição, haja vista a melhoria das ferramentas de diagnóstico e conscientização sobre o tema.

Tem-se destacado que sintomas gastrointestinais como constipação, diarreia, dores no estômago e náuseas são comumente observados no autismo³ o que impacta diretamente no comportamento do indivíduo, que pode manifestar irritabilidade e ansiedade em razão desses incômodos, trazendo assim a premissa do papel do eixo Cérebro-Intestino-Microbiota (CIM) como via fisiopatológica no TEA⁵. Esses eventos, muitas vezes podem ser intensos levando a hospitalizações e piores prognósticos^{6,7,8}.

Neste sentido, a microbiota intestinal do indivíduo com TEA possui perfil alterado⁹, ou seja, demonstram níveis mais baixos ou mais altos de bactérias, diferindo dos níveis comumente observados em crianças sem esta condição¹⁰. Essas bactérias podem modular a função cerebral, formando um elo entre intestino e Sistema Nervoso Central (SNC)¹¹ através de mecanismos que envolvem sistema imune e mediadores inflamatórios, sistema endócrino, neural, barreira intestinal e metabólitos microbianos¹².

No que se refere aos tratamentos disponíveis atualmente, incluem-se medidas não farmacológicas, como intervenções comportamentais especializadas para melhora da comunicação e cognição¹³, e também medidas farmacológicas no auxílio das comorbidades associadas, como o comportamento agressivo, em que são usados os antipsicóticos, segundo recomendação das Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo¹⁴. Entretanto, o balanço entre risco e benefício do uso desses fármacos ainda é pouco favorável em virtude dos efeitos adversos que incluem sedação, ganho de peso e sintomas extrapiramidais¹⁵.

Alternativamente, estudos têm mostrado que a microbiota intestinal é alvo potencial para a terapia do TEA^{16,17,18}. Pesquisas com humanos fornecem evidências de que os probióticos melhoram anormalidades microbianas gastrointestinais e comportamentais nestes indivíduos^{1,10,19} surgindo como uma terapia promissora para o tratamento do TEA.

Os probióticos já possuem papel estabelecido nos benefícios para diversos sintomas de origem gastrointestinal²⁰ e agora demonstram aspectos positivos em distúrbios que afetam o

SNC^{21,22,23}, verificando assim a relação bidirecional do eixo CIM, onde a desregulação de um pode influenciar a modulação e função do outro^{24,25}.

Nesse contexto, levando em consideração a necessidade de incorporação da recomendação do uso de probióticos nas diretrizes clínicas do tratamento do TEA, que as terapias atuais ainda expõem os indivíduos à potenciais reações adversas, e que a qualidade de vida destes pacientes durante o tratamento é indispensável, o objetivo dessa revisão é caracterizar os estudos relacionados ao uso de probióticos na prática clínica do transtorno do espectro autista.

METODOLOGIA

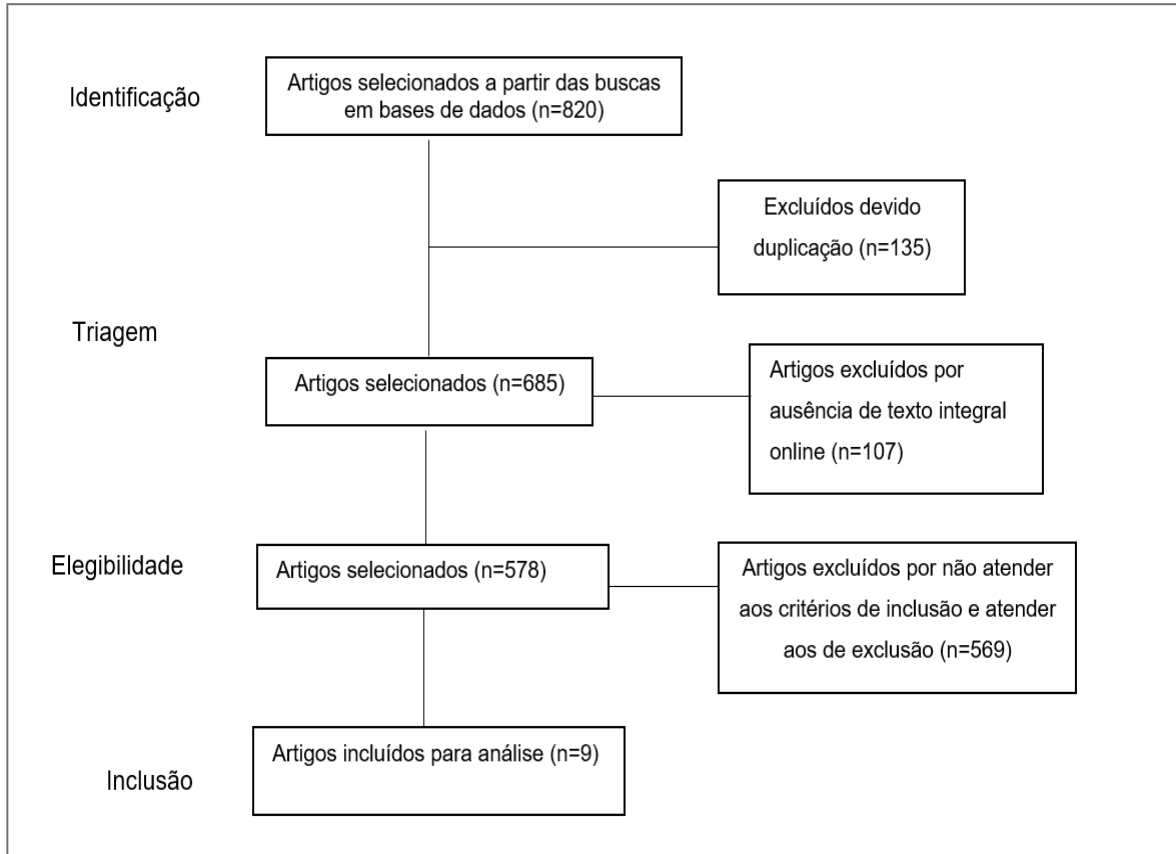
Trata de um estudo exploratório e descritivo, realizado sob forma de revisão integrativa de literatura, por ser um método em que se obtém, a partir de evidências, informações que contribuam para o processo de tomada de decisão nas ciências da Saúde²⁶. Para compor a revisão, foi elaborada a pergunta norteadora: qual o papel dos probióticos na prática clínica do autismo?

As buscas de artigos científicos foram realizadas nas bases de dados *online* PubMed, *Science Direct*, *Scielo (Scientific Electronic Library Online)*, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde), utilizando-se os seguintes descritores indexados aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *ao Medical Subject Headings (MeSH)* e operador booleano: "*probiotics AND autism spectrum disorder*".

Como critérios para inclusão adotados nesta pesquisa foram levados em consideração os estudos publicados como artigos originais realizados com seres humanos com diagnóstico de autismo e que utilizavam probióticos, em um recorte temporal de dez anos (2009 a 2019), publicados no idioma inglês e português. Foram excluídos os trabalhos feitos com animais em uso de probióticos, ou com seres humanos em uso de probióticos com outras doenças do SNC ou trabalhos realizados fora do recorte temporal estabelecido. A seleção dos artigos seguiu o critério estabelecido na Figura 1, de acordo com o PRISMA²⁷.

Foram analisadas variáveis relacionadas aos estudos, como: ano de publicação, país de origem, tipo de estudo, título, número de sujeitos em estudo e amostra alvo. Para variáveis relacionadas a caracterização do uso de probiótico observou-se o objetivo do estudo, o probiótico utilizado e seu modo e tempo de uso, bem como os efeitos adversos observados e os resultados e conclusões dos autores.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos, de acordo com o PRISMA.



Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS

Para esta revisão foram encontrados artigos do ano de 2010 a 2019 que atendiam os critérios de inclusão estabelecidos, com um total de 9 estudos originais.

Os tipos de estudos encontrados foram em delineamento de estudo de caso (11,1%), estudos de coorte prospectivos (11,1%), duplos-cegos (33,3%) e pesquisa experimental (44,5%), com procedência norte-americana, africana, asiática e europeia como mostra o Quadro 1. Artigos originais nacionais não foram encontrados neste período.

Quadro 1. Descrição dos estudos incluídos na revisão.

Autores/ Ano	Título	País	Tipo de estudo	n	Amostra
Parracho et al. 2010 ³⁰	<i>A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders</i>	Reino Unido	Estudo controlado duplo cego	17	Indivíduos com diagnóstico de autismo (3-16 anos).
Kaluzna-Czaplinska et al. 2012 ¹	<i>The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy</i>	Polônia	Pesquisa experimental	22	Crianças com diagnóstico de autismo (4 -10 anos).
West et al. 2013 ²⁸	<i>Improvements in Gastrointestinal Symptoms among Children with Autism Spectrum Disorder Receiving the Delpro Probiotic and Immunomodulator Formulation</i>	Estados Unidos	Pesquisa experimental	33	Crianças com autismo (3- 16 anos).
Russo 2015 ³³	<i>Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children</i>	Estados Unidos	Pesquisa experimental	49	Crianças com TEA
Tomova et al. 2015 ¹⁰	<i>Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia</i>	Eslováquia	Pesquisa experimental	29	Crianças com autismo, seus irmãos e crianças saudáveis.
Grossi et al. 2016 ²⁹	<i>Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics</i>	Itália	Estudo de caso	1	Criança com 12 anos com autismo e deficiência cognitiva grave.
Shaaban et al. 2017 ³¹	<i>The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study</i>	Egito	Estudo coorte prospectivo	30	Crianças com TEA de 5 a 9 anos de idade.
Arnold et al. 2019 ¹⁹	<i>Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial</i>	Estados Unidos	Estudo piloto randomizado	10	Crianças de 3 a 12 anos de idade com autismo, ansiedade e sintomas gastrointestinais
Liu et al. 2019 ³²	<i>Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i>	China	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo	71	Meninos com autismo entre 7 e 15 anos de idade.

Fonte: Autoria Própria.

O perfil dos indivíduos envolvidos nessas pesquisas são crianças com idade mínima de 3 anos até adolescentes com idade máxima de 16 anos, com diagnóstico de autismo. Alguns estudos relataram comorbidades associadas, como problemas gastrointestinais^{19,28} (22,2%), doenças cognitivas²⁹ (11,1%), e ansiedade¹⁹ (11,1%).

Nos trabalhos analisados, os participantes foram expostos ao uso de probióticos durante um período mínimo de 3 semanas e máximo de 7 meses. As cepas bacterianas tiveram concentração em 2×10^9 , 3×10^{10} , $4,5 \times 10^{10}$, 5×10^9 , 8×10^{10} , 9×10^{10} , 20×10^{10} , 100×10^{10} de Unidades Formadoras de Colônia por grama (UFC/g) de probiótico utilizados em uma, duas ou três vezes por dia, como observados no Quadro 2.

Na maioria dos estudos foram utilizadas misturas com o mínimo de 2 e máximo de 10 espécies de cepas probióticas (55,6%), também houve o uso de apenas uma cepa (33,3%) e estudos que essas quantidades não foram informadas (11,1%).

Os gêneros das cepas bacterianas aplicadas foram em sua maioria *Lactobacillus* (77,7%) das espécies *casei*, *acidophilus*, *rhamnosus*, *plantarum*, entre outros, seguido do gênero *Bifidobacterium* (55,5%) das espécies *breve*, *longum*, *infantes* e *bifidum*, por último *Streptococcus* (33,3%) das espécies *thermophilus* e *salivarius* e artigos que não informaram a espécie da cepa utilizada.

Em todos os estudos foi notada associação benéfica com o uso de probióticos como adjuvante no tratamento do autismo. Houve melhora em distúrbios comportamentais^{29,30,31,32} e cognitivos^{19,32}, melhora da qualidade de vida¹⁹, perda de peso³¹, melhora dos sintomas indesejáveis do trato gastrointestinal (TGI)^{19,29,31}, mudança no perfil da microbiota intestinal^{10,30}, reequilibrando-a benéficamente, e na diminuição de marcadores inflamatórios sanguíneos e dos níveis urinários de produtos derivados da atividade fúngica, como a mieloperoxidase (MPO)³³ e D- arabinitol e L- arabinitol¹, respectivamente.

No que se refere aos efeitos adversos apontados nesta revisão, destaca-se a diarreia^{19,28,30,31}, condição observada em 44,4% dos estudos, seguido por constipação^{19,28} (22,2%) e erupção cutânea^{30,31} (22,2%), e em menor frequência foram relatados perda de peso³⁰, inchaço³¹, cólicas abdominais³¹, flatulência, diminuição do apetite e enurese¹⁹, observadas em um estudo cada (11,1%). Três estudos^{10,29,33} (33,3%) não informaram se houve efeitos adversos e dois^{1,32} (22,2%) declararam que não houve relatos de ocorrências deste tipo.

Quadro 2. Caracterização do uso de probióticos na prática clínica do autismo.

Autores / Ano	Objetivo	Probiótico e modo de uso	Tempo de uso	Resultado	Conclusão
Parracho <i>et al.</i> 2010 ³⁰	Elucidar os efeitos do uso de probiótico sobre a microbiota e função intestinal e adicionalmente sobre o comportamento de crianças com TEA.	<i>Lactobacillus plantarum</i> WCFS1 4,5x10 ¹⁰ UFC/cápsula, dose diária.	21 dias	Aumento do nº de lactobacilos e enterococos, diminuição do nº de <i>Clostridium cluster XIVa</i> , melhora na consistência das fezes e nos escores gerais de comportamento comparado ao placebo.	Benefício do uso de <i>L. plantarum</i> em indivíduos com TEA, modulação da microbiota intestinal, melhora na consistência das fezes e escores gerais de comportamento
Kaluzna-Czaplinska <i>et al.</i> 2012 ¹	Investigar os níveis de de D- arabinitol (DA) e a proporção de D- / L- arabinitol (DA / LA) na urina de crianças com autismo antes e depois do uso de probiótico.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 5x 10 ⁹ UFC / g Via oral, 2 vezes por dia.	2 meses	Nível de DA é maior antes do uso do probiótico. Relação DA/LA diminui. Melhora na habilidade de concentração, execução de ordens e reação a emoções	Terapia com probiótico pode ser eficaz na redução do nível de DA e da relação DA / LA na urina de crianças com autismo.
West <i>et al.</i> 2013 ²⁸	Verificar mudanças nos sintomas do TGI e ATEC de	Mistura de cepas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L.</i>	6 meses	Pontuação média ATEC diminuiu após tratamento em	O probiótico pode ter um benefício significativo no tratamento de desconfortos no TGI e

	indivíduos com autismo após tratamento com probiótico/ imunomodulador.	<i>delbruecki</i> , <i>Bifidobacteria longum</i> , <i>B. bifidum</i> ; 2 bilhões de UFC cada e um pó de peptidoglicano, peptídeos de muramila e componentes contendo nucleotídeos.		88% dos pacientes, 48% relataram diminuição diarreia, 52% diminuição gravidade constipação	sinais ATEC entre a população TEA.
Russo 2015 ³³	Avaliar os níveis plasmáticos de mieloperoxidase (MPO) em crianças TEA e testar a hipótese de que existe uma associação entre a diminuição da concentração de MPO e a terapia probiótica.	-	-	Os níveis de MPO e cobre foram significativamente menores, e os níveis de zinco não se alteraram em indivíduos em uso de terapia probiótica.	Crianças com TEA que tomam probióticos tem níveis significativamente mais baixos de MPO e cobre. É possível que a microbiota alterada devido à terapia, resulte em menor inflamação e isso resulta em baixos níveis de MPO
Tomova et al. 2015 ¹⁰	Elucidar mudanças na microbiota fecal em crianças com autismo e determinar o seu papel no desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais e possivelmente outras manifestações do autismo	Mistura de cepas de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> , via oral 3 x ao dia	4 meses	Aumento da relação <i>Bacteroides/Firmicutes</i> . Diminuição de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Desulfovibrio</i> . Aumento número de <i>Lactobacillus</i>	Após probiótico a relação <i>Bacteroides/Firmicutes</i> foi normalizada, e as quantidades de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Desulfovibrio</i> diminuíram significativamente. Correlação positiva entre gravidade do autismo e sintomas gastrointestinais.
Grossi et al. 2016 ²⁹	Relatar o caso de um menino com diagnóstico de autismo, em que foi observada melhora inesperada dos sintomas do núcleo autista com uso de probióticos.	Mistura de <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. Infantes</i> 9x10 ¹⁰ UFC/g; <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. delbrueckii subsp</i> 8x10 ¹⁰ UFC/g e <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>S. salivarius subsp</i> . 20x10 ¹⁰ UFC/g.	4 semanas de uso e 4 meses de acompanhamento.	Foi observado redução da gravidade dos sintomas abdominais e sintomas e manifestações típicas do TEA.	Possível papel dos probióticos na melhora de comportamentos anormais associados ao TEA. Mais pesquisas necessitam ser realizadas.
Shaaban et al. 2017 ³¹	Avaliar a eficácia e tolerabilidade dos probióticos em uma coorte de crianças com TEA.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacteria longum</i> 100x10 ¹⁰ UFC/g. 5g 1 x ao dia	3 meses	Aumento da colônia de <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacillus</i> , redução significativa no peso corporal, na gravidade do autismo e nos sintomas	Os probióticos tem efeitos benéficos nas manifestações comportamentais e gastrointestinais do TEA. Os probióticos podem ser recomendados para crianças com TEA como terapia adjuvante.

				gastrointestinais	
Arnold et al 2019 ¹⁹	Testar a viabilidade e confirmar segurança de uma mistura de probióticos no autismo, explorar efeitos na qualidade de vida, sintomas gastrointestinais e ansiedade.	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> e <i>L. delbrueckii</i> , três linhagens de bifidobactérias (<i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> e <i>Bifidobacterium breve</i>), uma cepa de <i>Streptococcus thermophiles</i> e amido. 900 bilhões de UFC/pacote, uso: meio pacote 2 vezes ao dia.	19 semanas	Melhora nos sintomas gastrointestinais e nas escalas de qualidade de vida e ansiedade para o autismo, porém não houve significância estatística para esses escores.	A mistura de probióticos foi segura e sugeriu benefício à saúde em crianças com autismo e sintomas gastrointestinais. Estudo maior é sugerido.
Liu et al. 2019 ³²	Estudar os efeitos do psicobiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> , uma cepa probiótica específica, sobre comportamentos de meninos com autismo.	<i>Lactobacillus plantarum</i> 3 × 10 ¹⁰ UFC / cápsula	4 semanas	Indivíduos em uso de probióticos apresentaram melhoras em diversos fatores analisados depois de 4 semanas comparado ao placebo.	<i>Lactobacillus plantarum</i> , pode melhorar alguns sintomas do autismo, principalmente aqueles associados a comportamentos disruptivos e de quebra de regra e hiperatividade/impulsividade. Resultados melhores com sujeitos mais novos.

Fonte: Elaboração dos autores

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão chamam a atenção para os efeitos benéficos do uso de probióticos no manejo clínico do TEA, embora não seja um tratamento isento de efeitos colaterais, estes se expressam com sintomas mais leves, quando comparados a terapias convencionais. Destaca-se ainda a carência na realização de pesquisas, principalmente ensaios clínicos no Brasil, sugerindo a necessidade de maior atenção para essa área, que venham a elucidar a segurança e eficácia dessa prática em território nacional.

É importante ressaltar que neste cenário de estudo, o eixo CIM mostra-se como uma rede de comunicação bidirecional que monitora e engloba funções intestinais e as conecta a funções cognitivas e centros emocionais do cérebro, compreendendo assim o Sistema Nervoso Autônomo, Entérico, Neuroendócrino e Neuroimune³⁴. Neste sentido, alterações na composição da microbiota intestinal levam a disbiose e podem contribuir ou agravar, por exemplo, doenças metabólicas³⁵, auto-imunes³⁶ e neurológicas³⁷. Problemas psiquiátricos são frequentemente observados na síndrome do intestino irritável³⁸, assim como no autismo, que é uma doença do SNC, em que o indivíduo apresenta doenças do TGI.

Nesta revisão, observamos que com relação as alterações da microbiota intestinal de indivíduos com TEA, como discutido no estudo realizado por Adams³⁹, as crianças com autismo possuem baixos níveis de bactérias do gênero *bifidobacterium* quando comparadas a crianças sem

esta condição. As *bifidobactérias* são as principais produtoras de ácido lático, que suprime o crescimento de patógenos como *Escherichia coli* através do epitélio, reduz inflamação no intestino e colabora com o sistema imunológico⁴⁰.

No trabalho realizado por Tomova *et al.*¹⁰ a microbiota intestinal de sujeitos com TEA demonstrou relação *Bacteroides/Firmicutes* significativamente mais baixa que o grupo controle, além de tendência ao aumento dos níveis de *Desulfovibrio spp.* O estudo de Williams⁴¹ também analisou a microbiota de indivíduos com TEA e sem TEA e níveis baixos de bactérias do gênero *Bacteroides* no grupo do autismo foi notada, assim como aumento na proporção de bactérias do gênero *Firmicutes* e *Clostridium* para *Bacteroides*. No estudo de De Angelis⁹, também foi observado níveis baixos de bactérias do gênero *Firmicutes* em indivíduos com autismo, porém aumento no número de bactérias do gênero *Bacteroides*.

Bactérias como as do gênero *Bacteroides* produzem metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)⁴² e alguns deles, como o ácido propiônico, em quantidades elevadas causa efeitos neuroinflamatórios como observados no autismo^{43,44}. Algumas toxinas bacterianas também influenciam a junção intercelular do epitélio do intestino, que afeta a permeabilidade intestinal, dessa maneira, produtos bacterianos chegam à circulação sanguínea, levando a inflamação e estresse oxidativo e com isso alterações durante o neurodesenvolvimento^{10,45}. Essa alteração na permeabilidade intestinal é um achado importante no TEA^{45,46}.

Adams³⁹, traz uma correlação entre o autismo e sintomas gastrointestinais, atribuindo aos problemas do TGI a exacerbação dos sintomas autistas, o que corrobora com os resultados encontrados no estudo realizado por Shaaban³¹ e Tomova¹⁰, onde o uso de probióticos proporcionou melhora nos sintomas gastrointestinais com forte relação com a melhora na severidade do autismo, o que reforça a comunicação bidirecional entre microbiota e intestino.

Sendo assim, o desequilíbrio gastrointestinal afeta a vida do indivíduo TEA em diversas áreas, desde o incômodo causado por diarreias até o surgimento de comportamentos agressivos e ansiosos, distúrbios do sono e autoagressão^{7,47}.

Um achado importante foi percebido por Liu³² em que a intervenção prematura da microbiota intestinal com probióticos proporcionaram melhores resultados na gravidade dos sintomas do autismo, certificando a importância da intervenção precoce da microbiota intestinal para as crianças com TEA, visto que a suplementação probiótica no início da vida demonstrou redução do risco de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos posteriormente na fase adulta⁴⁸. O tipo de bactéria pertencente a colonização intestinal na primeira infância também demonstrou estar envolvida na modulação do sistema imune do indivíduo⁴⁹, desempenhando papel importante na prevenção de doenças.

Além disso, Shaaban³¹ também apontam que os probióticos foram eficazes na diminuição de massa corpórea em crianças com TEA, enquanto Parracho³⁰ relatam a perda de peso como um efeito adverso. Ambos os estudos utilizaram cepas do gênero *Lactobacillus* em suas pesquisas. A cepa *L. plantarum* é associada a perda de massa corpórea em pesquisas^{50,51}. Vale ressaltar que a perda de peso é um achado importante nesta intervenção terapêutica e deve ser melhor avaliada quanto aos

riscos e benefícios, visto que a obesidade é comumente observada nesses indivíduos⁵² e se trata de um fator de piora na qualidade de vida deles, devido a fatores como diabetes ou outras comorbidades⁵³. Além disso, a obesidade, assim como o TEA, foi associada a prejuízos nas funções de flexibilidade mental, atenção sustentada e memória de trabalho em crianças⁵⁴.

Outras doenças frequentemente observadas no TEA são as gastrointestinais como a constipação, dores estomacais e diarreia^{3,55}. Como pôde-se observar nos estudos de Grossi *et al.*²⁹ Shaaban³¹ e West²⁸ em que os participantes apresentavam os problemas gastrointestinais citados acima, e foi observada a melhora significativa desses sintomas a partir da administração de probióticos, sendo atribuída à modulação da microbiota intestinal propiciada pelas bactérias dos probióticos¹⁰.

Os microrganismos benéficos dos probióticos agem estimulando a imunidade intestinal que é secretora de IgA, fortalecem a barreira intestinal, reduzem o crescimento de microrganismos patogênicos, produzem vitaminas e antioxidantes⁵⁶, induzem redução da inflamação intestinal, através da redução de citocinas pró-inflamatórias^{10,57,58} além de atuar na síntese do triptofano e GABA (Ácido gama-aminobutírico) afetando a cognição e humor⁵⁹.

Devido essas funções os probióticos demonstraram efeitos nos sintomas de ansiedade, como constatado no estudo de Arnold¹⁹, estresse e depressão^{60,61,62}, o que sugere efeito benéfico no uso por crianças com TEA, visto que pelo menos 40% desses indivíduos atendem aos critérios de transtorno de ansiedade, 84% apresentam sintomas de ansiedade subclínica⁶³ e frequentemente depressão⁴.

Na pesquisa realizada por Russo³³, a enzima MPO, presente em leucócitos, teve significativa diminuição plasmática após terapia probiótica em indivíduos TEA, o que implica diminuição da inflamação, fator importante, visto que no plasma dessas crianças foram encontrados elevados níveis de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-8 e IL-12p40⁶⁴. Nos estudos de Kaluzna¹ e Liu³² foram apontadas melhorias na habilidade de concentração, emoções, impulsividade e comportamentos disruptivos dos participantes, reforçando o efeito positivo do probiótico na saúde mental⁶⁵.

Haja vista a observação dos efeitos adversos nos estudos analisados, verificou-se que o máximo de 6 sujeitos em cada estudo, apresentaram algum tipo de reação adversa, sendo estes apontados como brandos e temporários, conforme elucidou Shaaban³¹ Corroborando com este achado, Arnold¹⁹ concluiu que a utilização de probióticos é segura para crianças com TEA visto que o tratamento não trouxe malefícios aos utilizadores. Yoon⁶⁶ em um estudo randomizado duplo cego com pacientes com *Helicobacter pylori* em terapia com probióticos durante 7 meses, também relatou que nenhum evento adverso grave foi observado.

Em contrapartida, algumas reações adversas já foram relatadas com o uso de probióticos em indivíduos sem autismo, como por exemplo bacteremia, associada ao uso de *Lactobacillus*⁶⁷, fungemia, associada ao uso de *Saccharomyces boulardii*, principalmente em pacientes hospitalizados em terapia intensiva ou imunocomprometidos⁶⁸ e náuseas e distúrbios do paladar⁶⁹, implicando a realização de estudos com maior controle sobre a ocorrência de efeitos adversos, visto que o

aparecimento de alguns sintomas depende do estado geral do paciente, do ambiente em que ele se encontra e da dieta a qual é submetido.

Devido aos estudos apresentados nessa revisão serem realizados com crianças com TEA, eles apresentaram um número pequeno da população estudada, o que requer estudos com populações maiores para resultados ainda mais confiáveis. A segurança no uso dos probióticos também foi pouco abordada pelos autores, porém, não foi relatado nenhum tipo de malefício durante o tratamento no decorrer do tempo de realização dos estudos.

Uma das lacunas encontradas na realização deste estudo foi o número pequeno de artigos originais encontrados nas bases de dados, o que certifica que o tema é recente e se encontra em fase de ascensão na comunidade científica e reforça a importância da sua discussão. Por esse motivo, a abordagem da temática é válida, visto que ainda há uma necessidade emergente em elucidar maiores evidências sobre a eficácia e segurança dos probióticos na terapia do TEA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se com esta revisão que os probióticos das espécies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus* usados em misturas ou cepa única, durante 3 semanas a 7 meses, administrados entre uma e três vezes por dia, demonstraram ser benéficos para o uso de indivíduos com TEA. A terapia probiótica diminuiu de forma significativa os sintomas do autismo, tanto os gastrointestinais, como também os que envolvem comportamento e cognição.

O número de indivíduos que apresentaram algum efeito adverso foi pequeno e a intensidade foi branda. Alguns estudos não apresentaram relatos de efeitos adversos, o que propõe a realização de mais pesquisas voltadas para esses fatores.

Notou-se também que a população do estudo, em alguns casos, foi considerada pequena pelos autores, o que leva a proposta de ensaios clínicos controlados por placebo, com populações maiores, para obtenção de dados mais confiáveis.

REFERÊNCIAS

1. Kaluzna JC, Blaszczyk S. The level of arabinol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*. 2012;28(2):124-126.
2. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*. 2012;26(3):383-392.
3. Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, Beversdorf DQ. The Relationship Among Gastrointestinal Symptoms, Problem Behaviors, and Internalizing Symptoms in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10(194)1-7.
4. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa - Transtorno do espectro autista. [acesso em 28 nov 2019]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?Itemid=1098>.
5. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms and therapeutic potential. *Avd Exp Med Biol*. 2014;817(1):373-403.

6. Davignon MN, Qian Y, Massolo M, Croen LA. Psychiatric and Medical Conditions in Transition-Aged Individuals With ASD. *Pediatrics*. 2018;141(4):335-345.
7. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(5):1117–1127.
8. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res*. 2003;47(8):622–7.
9. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazzanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobetti M, Francavilla R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Plos on*. 2018;8(10)1-18.
10. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*. 2015;138(1):179–187.
11. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1500-1512.
12. De Magistris L, Siniscalco D, Bravaccio C, Loguercio C. Gut–Brain Axis: A New Revolution to Understand the Pathogenesis of Autism and Other Severe Neurological Diseases. *Human Nutrition from the Gastroenterologist’s Perspective*. 2016;10(4):49-65.
13. De Filippis M, Wagner KD. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(2):18–41.
14. Brasil. Portaria n. 324, de 31 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo. Ministério da Saúde. 31 de mar de 2016.
15. Shanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 2016;94(12):972-979.
16. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL, Roux S, Sadowsky MJ, Lipson KS, Sullivan MB, Caporaso JG, Krajmalnik-Brown R. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10-25.
17. Frye RE, Slattery J, MacFabe DF, Allen-Vercoe E, Parker W, Rodakis J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R, Bolte E, Kahler S, Jennings J, James J, Cerniglia CE, Midtvedt T. Approaches to studying and manipulating the enteric microbiome to improve autism symptoms. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26(2):64-78.
18. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms?. *BioEssays*. 2014;36(10):933–939.
19. Arnold EL, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker R, Wu Q, Hollway JA, Jeffs A, Lu F, Coury DL, Hayes C, Savidge T. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2019;20(20):1-11.
20. Bonavina L, Arini A, Ficano L, Jannuzziello D, Pasquale L, Aragona SE, Ciprandi G. Abincol® (Lactobacillus plantarum LP01, Lactobacillus lactis subspecies cremoris LLC02, Lactobacillus delbrueckii LDD01), an oral nutraceutical, pragmatic use in patients with chronic intestinal disorders. *Acta Biomed*. 2019;90(7):8-12.

21. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, Bisson J, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel J. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-764.
22. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009;1(6):1-6.
23. Kim YK, Shin C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(5):559-573.
24. Zhao L, Xiong Q, Stary CM, Mahgoub OK, Ye Y, Gu L, Xiong X, Zhu S. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):339-349.
25. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget.* 2017;8(32):53829-53838.
26. Botelho LR, Cunha CC, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade.* 2011;5(11):121-136.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12.
28. West R, Roberts E, Sichel LS, Sichel J. Improvements in Gastrointestinal Symptoms among Children with Autism Spectrum Disorder Receiving the Delpro® Probiotic and Immunomodulator Formulation. *Probiotics and Health.* 2013;1(102):1-6.
29. Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2016;4(1):1-5.
30. Parracho HMR, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A Double-blind, Placebo-controlled, crossover-designed Probiotic Feeding Study in Children Diagnosed With Autistic Spectrum Disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics.* 2010;5(2):69-74.
31. Shaaban SY, El Gendy, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HS, Saad K, El-Asheer OM. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience.* 2017;21(9):676-681.
32. Liu YW, Liong MT, Chung YE, Huang HY, Peng WS, Cheng Y, Lin Y, Wu Y, Tsai Y. Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;1(4):820-835.
33. Russo AJ. Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* 2015;9(1):13-17.
34. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2(94):1-15.
35. Gerard F. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(1):147-162.
36. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):154-167.

37. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet M, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480
- 38 Collins SM1, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-742.
39. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;11(22):1-13.
40. Hammami R, Fernandez B, Lacroix C, Fliss I. Anti-infective properties of bacteriocins: an update. *CMLS*. 2013;70(16):2947-2967.
41. 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*. 2011;6(9):1-21.
42. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, Youn E, Summanen PH, Granpeesheh D, Dixon D, Liu M, Molitoris DR, Green JA. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444-453.
43. El-Ansary AK, Ben Bacha A, Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J Neuroinflammation*. 2012;9(74):1-14.
44. Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*. 2019;9(8824):1-12.
45. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):386-393.
46. Esnafoglu E, Cırrık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, Noyan T. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J Pediatr*. 2017;1(188):240-244.
47. Pusponogoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Maladaptive behavior and gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):230-237.
48. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77(6):823-828.
49. Gronlund M, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen O, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;83(3):186-192.
50. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 2012;53(2):100-108.
51. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, Smidt I, Mikelsaar M. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J*. 2013;12(138)1-11.

52. Zheng Z, Zhang L, Shiping L, Zhao f, Wang Y, Huang L, Huang J, Zou R, Qu Y, Mu D. Association among obesity, overweight and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(11697):1-9.
53. Matheson BE, Douglas JM. Overweight and obesity in children with autism spectrum disorder (ASD): A critical review investigating the etiology, development, and maintenance of this relationship. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017;4(67):142-156.
54. Wu N, Chen Y, Yang J, Li F. Childhood Obesity and Academic Performance: The Role of Working Memory. *Front Psychol*. 2017;8(611)1-7.
55. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872-883.
56. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, Calderoni S, Grossi E, Morales MA, Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters, a study protocol. *BMC Psychiatry*. 2016;16(183):1-16.
57. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(6):495-500.
58. Milajerdi A, Mousavi SM, Sadeghi A, Salari-Moghaddam A, Parohan M, Larijani B, Esmailzadeh A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*. 2019;8(931):1-17.
59. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol*. 2012;113(2):411-417.
60. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018;3(228):13-19.
61. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1027-1036.
62. Yang H, Zhao X, Tang S, Huang H, Zhao X. Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(1):92-96.
63. Hallet v, Lecavalier L, Sukhodolsky DG, Cipriano N. Exploring the manifestations of anxiety in children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(10):2341-2352.
64. Ashwood P1, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011;25(1):40-45.
65. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-726.
66. Yoon JY, Cha JM, Hong SS, Kim HK, Kwak MS, Jeon JW, Shin HP. Fermented milk containing *Lactobacillus paracasei* and *Glycyrrhiza glabra* has a beneficial effect in patients with *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):601-608.
67. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115(1):178-181.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

USO DE PROBIÓTICOS NA PRÁTICA CLÍNICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA
Brenda Santana Portela, Tuany Santos Souza, Danyo Maia Lima

68. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):227-239.
69. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):129-134.