

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Microbiota intestinal na perturbação do espectro do autismo: Revisão narrativa

Erica Lia dos Santos Garrido

M

2025



MICROBIOTA INTESTINAL NA PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO NARRATIVA

ERICA LIA DOS SANTOS GARRIDO.

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Erica Lia dos Santos Garrido

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: up201904506@up.pt

Orientador: Professor Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Médico Assistente Hospitalar Graduado de Gastrenterologia na Unidade Local de Saúde de Santo António

Investigador Afiliado ao grupo de investigação em Imunologia, Cancro e Glicomedicina do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto / Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (IPATIMUP/i3S)

Membro do Grupo de Avaliação de Tecnologias em Oncologia Gastrointestinal no Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS)

Coorientadora: Doutora Bárbara Maria de Moraes Machado Batista

Colaboradora externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Unidade Curricular de Psiquiatria

Médica Assistente de Psiquiatria no Hospital Magalhães Lemos na Unidade Local de Saúde de Santo António

Coorientador: Doutor Henrique Manuel Fernandes Mendes

Médico Interno de Gastrenterologia na Unidade Local de Saúde de Santo António

Porto, julho 2025

MICROBIOTA INTESTINAL NA PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO NARRATIVA

ERICA LIA DOS SANTOS GARRIDO.

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Érica Lia dos Santos Garrido

Estudante: Erica Lia dos Santos Garrido

Orientador : Professor Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto (MD PhD)

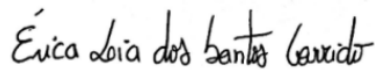
Coorientadora: Doutora Bárbara Maria de Moraes Machado Batista (MD)

Henrique

Coorientador: Doutor Henrique Manuel Fernandes Mendes (MD)

Declaração de integridade científica

Eu, Erica Lia dos Santos Garrido, estudante do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, com o número de matrícula 201904506, declaro que a presente dissertação, intitulada “Microbiota intestinal na Perturbação do Espectro do Autismo: Revisão narrativa”, é da minha autoria, constituindo um trabalho original e autêntico. Ao longo da sua elaboração, respeitei integralmente os princípios éticos e as normas académicas reconhecidas pela comunidade científica. Assumo plena responsabilidade pelo conteúdo apresentado, estando consciente das implicações decorrentes de qualquer violação dos princípios de integridade científica.



Estudante: Erica Lia dos Santos Garrido

Porto, julho 2025

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais que são o meu porto seguro. Pelo apoio incondicional nos momentos mais difíceis, pela paciência incansável, pela dedicação, pelo amor e pelo carinho constantes que me acompanharam ao longo de toda a jornada. É um privilégio ser vossa filha.

À minha tia e madrinha Ana Sofia, que é, para mim, uma irmã mais velha. Obrigada por estares sempre presente, por me apoiares com tanto carinho e por me ajudares sempre que eu preciso.

Àqueles que amo profundamente e que preenchem os meus dias com alegria, conforto, amor e carinho, uma obrigada imenso por mostraram o que é amar incondicionalmente e por darem tanto significado à minha vida.

Agradecimentos

Quero expressar a minha gratidão ao Professor Ricardo, à Professora Bárbara e ao Doutor Henrique cujo apoio foi fundamental ao longo de todo o processo de elaboração desta tese. A vossa orientação, disponibilidade e compreensão em momentos de maior exigência foram essenciais para a concretização deste trabalho.

Resumo

A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma perturbação heterogénea do neurodesenvolvimento caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, incluindo dificuldades na reciprocidade socioemocional na comunicação verbal e não verbal e na manutenção de relações interpessoais. Além disso, manifesta-se pela presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, tais como rigidez perante mudanças de rotina, interesses limitados ou fixações incomuns, respostas atípicas a estímulos sensoriais e comportamentos motores ou verbais repetitivos. Nos últimos anos, estudos evidenciam a microbiota intestinal como um possível fator etiológico, pela sua interação com o sistema nervoso central através do eixo intestino-cérebro.

Esta revisão narrativa tem como objetivo descrever a interação entre a disbiose intestinal e a perturbação do espectro do autismo. Estudos recentes demonstraram que cerca de 33% das crianças com PEA apresenta manifestações gastrointestinais (GI) em comparação com 13,5% das crianças neurotípicas. A sintomatologia GI apresentada inclui obstipação, diarreia, dor abdominal entre outras, sendo que estas estão frequentemente associadas a alterações na composição da microbiota intestinal.

As principais alterações da microbiota intestinal prendem-se com uma diminuição de estirpes bacterianas do género *Bifidobacterium* e um aumento dos géneros *Clostridium* e *Faecalibacterium*. Estas alterações da composição da microbiota podem contribuir para um aumento da permeabilidade intestinal, condicionando inflamação sistémica e alterações no metabolismo de neurotransmissores, culminando na sintomatologia destes doentes.

Face a esta associação entre a microbiota intestinal e a PEA, têm sido propostas várias abordagens terapêuticas, nomeadamente os probióticos e prebióticos, o transplante de microbiota fecal, com resultados inconsistentes face à elevada heterogeneidade metodológica dos estudos o que limita a sua generalização. Deste modo, destaca-se a necessidade de realização de novos estudos com maior robustez que avaliem os diferentes tipos de abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: perturbação do espectro do autismo, disbiose, microbiota intestinal, eixo intestino-cérebro, probióticos, transplante de microbiota fecal.

Abstract

Autism spectrum disorder (PEA) is a heterogeneous neurodevelopmental condition characterized by persistent deficits in communication and social interaction, including difficulties in socioemotional reciprocity, verbal and nonverbal communication, and maintaining interpersonal relationships. Additionally, it is manifested by the presence of restricted and repetitive patterns of behavior, such as rigidity in response to changes in routine, limited interests or unusual fixations, atypical responses to sensory stimuli, and repetitive motor or verbal behaviors. In recent years, studies have suggested that the gut microbiota may be a potential etiological factor due to its interaction with the central nervous system through the gut-brain axis.

This narrative review aims to describe the interaction between intestinal dysbiosis and autism spectrum disorder. Recent studies have shown that approximately 33% of children with PEA presents gastrointestinal (GI) symptoms compared to 13.5% of neurotypical children. These GI symptoms include constipation, diarrhea, abdominal pain, among others, and are often associated with alterations in gut microbiota composition.

The main alterations in gut microbiota involve a decrease in bacterial strains from the genus *Bifidobacterium* and an increase in the genera *Clostridium* and *Faecalibacterium*. These compositional changes may contribute to increased intestinal permeability, leading to systemic inflammation and changes in neurotransmitter metabolism, ultimately contributing to the symptomatology of these patients.

Given the association between gut microbiota and ASD, several therapeutic approaches have been proposed, including probiotics and prebiotics and fecal microbiota transplantation. However, results remain inconsistent due to the high methodological heterogeneity of studies, which limits their generalizability. Therefore, there is a need for further robust studies on the various therapeutic approaches.

Keywords: autism spectrum disorder, dysbiosis, gut microbiota, gut-brain axis, probiotics, fecal microbiota transplantation.

Lista de abreviaturas

ABA – Análise do Comportamento Aplicada

ABC – Aberrant Behavior Checklist

ADI-R – Autism Diagnostic Interview-Revised

ASD-OC – Autism Spectrum Disorder–Observation

BHE – Barreira hematoencefálica

CARS – Childhood Autism Rating Scale

CBCL – Child Behavior Checklist

CF – Calprotectina fecal

CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement

DHA – Ácido docosahexaenoico

DQ – Developmental Quotient

DSM-5 – Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais, 5.ª edição

EPA – Ácido eicosapentaenoico

ESDM – Early Start Denver Model

GABA – Gama-aminobutírico

GI – Gastrointestinais

HHA – Hipotálamo–Hipófise–Adrenal

IFN- γ – Interferão gama

IL – Interleucina

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

LPS – Lipopolissacarídeos

PEA – Perturbação do espectro do autismo

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

POC – Perturbação obsessivo-compulsiva

PRT – Pivotal Response Treatment

QI – Quociente de Inteligência

SERT – Transportador de serotonina

SRS – Social Responsiveness Scale

TGF- β 1 – Fator de Crescimento Transformador beta 1

TLRs – Recetores Toll-like

TMF – Transplante de microbiota fecal

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TPH1 – Triptofano hidroxilase 1

TPH2 – Triptofano hidroxilase 2

5-HT – Serotonina

5-HT1A – Recetor de serotonina tipo

ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de abreviaturas.....	iv
Índice.....	vi
Lista de tabelas.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Perturbação do Espectro do Autismo.....	4
Perspetiva Histórica.....	4
Critérios de Diagnóstico.....	4
Epidemiologia.....	6
Etiologia.....	7
Fisiopatologia.....	8
Abordagem Terapêutica.....	9
Disfunção Gastrointestinal na Perturbação do Espectro do Autismo.....	11
Eixo Intestino-Cérebro.....	13
Microbiota Intestinal na Perturbação do Espectro do Autismo.....	16
Estratégias Terapêuticas Centradas na Modulação da Microbiota Intestinal.....	22
Probióticos e Prebióticos.....	22
Transplante de Microbiota Fecal.....	26
Outras Terapias Nutricionais.....	28
Discussão e Conclusões.....	31
Apêndice.....	33
Bibliografia.....	35

Lista de Tabelas

Tabela I - Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.....33

Lista de Figuras

Figura 1- Fluxograma demonstrativo da seleção de artigos.....	34
--	----

Introdução

A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma patologia complexa do neurodesenvolvimento, caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, incluindo dificuldades na reciprocidade socioemocional na comunicação verbal e não verbal e na manutenção de relações interpessoais. Além disso, manifesta-se pela presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, tais como rigidez perante mudanças de rotina, interesses limitados ou fixações incomuns, respostas atípicas a estímulos sensoriais e comportamentos motores ou verbais repetitivos^{1,2}. Estudos epidemiológicos recentes estimam uma prevalência global de 1 em cada 127 indivíduos¹.

Os mecanismos etiológicos da PEA permanecem amplamente indefinidos. No entanto, parecem resultar de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Nos últimos anos, os avanços genéticos permitiram a evolução de uma visão geral sobre o risco hereditário para a identificação de variantes específicas. Estimasse que até 93% do risco de PEA possa ter origem genética².

Entre as comorbilidades mais comuns na PEA, destacam-se os sintomas gastrointestinais (GI), nomeadamente obstipação, diarreia e dor abdominal com estudos a apontarem uma prevalência bastante superior à da população neurotípica³. Segundo uma meta-análise, cerca de 33% das crianças com PEA apresentam sintomatologia GI, comparativamente a 13,5% na população pediátrica neurotípica³. Assim, compreende-se que a elevada prevalência de sintomatologia GI impulsionou uma crescente investigação sobre o papel da microbiota intestinal na PEA.

Estudos recentes indicam que alterações nas vias de comunicação do eixo intestino-cérebro, nomeadamente o desequilíbrio da microbiota intestinal, podem ter um papel relevante nas disfunções tanto psiquiátricas como gastroenterológicas nos doentes com PEA⁴. A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade do epitélio intestinal, na proteção da barreira intestinal e na prevenção da translocação de toxinas para a corrente sanguínea⁴. Relativamente à sua composição estudos mostram a existência de alterações da composição da mesma nos indivíduos com PEA face a indivíduos neurotípicos a redução de estirpes bacterianas do género *Bifidobacterium* e o aumento dos géneros *Clostridium* e *Faecalibacterium* e de *Candida albicans*^{5,6,7,8}. Este desequilíbrio microbiano está associado a maior permeabilidade intestinal, condicionando inflamação sistémica e produção de metabolitos neuroativos que interferem na sinalização dos neurotransmissores, reforçando a ligação entre disbiose e disfunção neurocomportamental⁹.

Face a estas alterações na microbiota intestinal, diversos estudos têm investigado técnicas de modulação da mesma, com intuito de melhorar a sintomatologia destes doentes, nomeadamente a suplementação com probióticos e prebióticos, bem como outras intervenções nutricionais¹⁰. Para além destes, uma estratégia emergente que tem recebido atenção é o transplante de microbiota fecal (TMF), técnica caracterizada pela transferência de bactérias fecais de indivíduos saudáveis para indivíduos disbióticos¹¹. Estas abordagens destacam o potencial terapêutico crescente da modulação da microbiota intestinal como pilar na gestão de perturbações neuropsiquiátricas. Assim, esta vertente do conhecimento científico configura-se como um domínio particularmente fértil e relevante para a investigação.

Metodologia

Para a redação desta revisão narrativa, foram selecionados artigos científicos que associam a PEA com a microbiota intestinal, indexados na *Pubmed*[®] com publicação entre janeiro de 2014 e março de 2025. Para a pesquisa bibliográfica, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: *Autism spectrum disorder*; *Microbiota*; *Probiotics*; *Brain-Gut Axis*; *Dysbiosis*. Foram excluídos artigos noutros idiomas que não inglês e que não fossem de livre acesso.

Após a seleção inicial dos estudos, foi feita uma avaliação recorrendo à Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (nível de evidência 1 a 3), tendo sido dada prioridade aos estudos com nível de evidência mais elevado (tabela 1, em anexo). De forma a enriquecer o capítulo dedicado exclusivamente à PEA, foram incluídos artigos de natureza narrativa e obras de referência, que, embora apresentem um nível de evidência mais limitado, permitiram uma abordagem mais expositiva e contextualizada. No capítulo sobre o eixo intestino-cérebro, microbiota intestinal e probióticos e prebiótico, foram igualmente consultadas estas fontes bibliográficas com o objetivo de apresentar definições mais completas e precisas. Importa, no entanto, sublinhar que todas as conclusões apresentadas nesta revisão foram sustentadas exclusivamente por artigos com um nível de evidência superior. Esta flexibilidade metodológica visa contextualizar melhor a relação entre a microbiota intestinal e a PEA, complementando as evidências mais robustas apresentadas nos restantes capítulos. A seleção metodológica dos artigos encontra-se elencada na figura 1 em anexo.

Perturbação do Espectro do Autismo

Perspetiva Histórica

A palavra “Autismo” é derivado da palavra grega “autós”, que significa “eu”. Eugen Bleuler, um psiquiatra suíço, introduziu inicialmente este termo em 1908 para descrever o afastamento da realidade em pacientes com esquizofrenia. Em 1943, Leo Kanner redefiniu o termo para descrever sintomas de isolamento social e distúrbios linguísticos em crianças que não apresentavam esquizofrenia ou outras perturbações psiquiátricas conhecidas¹². Essas crianças tinham dificuldade em comunicar e interagir com os outros, além de apresentarem comportamentos repetitivos e perda de interesse em atividades sociais. Em 1944, Hans Asperger identificou crianças com isolamento social que não demonstravam as alterações linguísticas típicas das crianças diagnosticadas com “autismo”. Isso levou ao diagnóstico de um novo distúrbio semelhante ao “autismo”, que ficou conhecido como Síndrome de Asperger¹².

Nos últimos 50 anos, a PEA evoluiu de uma doença rara com início na infância, para uma patologia amplamente estudada¹³. Atualmente, caracteriza-se como uma perturbação complexa e multifatorial do neurodesenvolvimento. A observação de comportamentos atípicos constitui a base do diagnóstico, com critérios centrados em défices na comunicação e interação social, bem como em padrões restritos e repetitivos de comportamento. A heterogeneidade na apresentação clínica é uma característica fulcral, sendo frequentemente relatadas comorbilidades psiquiátricas e médicas associadas¹⁴. Deste modo, a PEA é entendida como uma doença enquadrada num espectro contínuo, que se pode manifestar desde formas mais ligeiras até apresentações mais graves com limitações importantes na comunicação, na interação social e na qualidade de vida dos doentes¹³.

Crítérios de Diagnóstico

Desde 2013, o DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5.ª edição) tem sido utilizado como ferramenta de diagnóstico para a PEA. De acordo com esta classificação, para ser diagnosticado com PEA, um indivíduo deve apresentar défices persistentes em três áreas específicas da comunicação e interação social: reciprocidade socio-emocional, dificuldades em desenvolver, compreender e manter relacionamentos e comunicação não verbal². Além disso, é necessário que estejam presentes pelo menos dois de quatro comportamentos característicos: rigidez face a mudanças de rotina, interesses restritos atípicos, respostas atípicas a estímulos sensoriais (como hipo ou hiper-reatividade) ou comportamentos motores ou verbais repetitivos². Os sintomas devem manifestar-se precocemente no desenvolvimento, embora em alguns casos possam estar ocultos em idades mais precoces. Os sintomas devem ainda causar um impacto

significativo no cotidiano do indivíduo. Por fim, o diagnóstico de PEA só é considerado quando os sintomas não podem ser explicados por outras patologias².

Adicionalmente a estes sintomas centrais, os indivíduos com PEA podem apresentar manifestações secundárias, como agressividade, hiperatividade, impulsividade e dificuldades de autorregulação, que podem estar associadas tanto a características do próprio espectro como à comorbidade com outras doenças mentais¹⁵.

Além disso, o DSM-5 integrou sob a mesma classificação, várias perturbações anteriormente consideradas distintas, como a síndrome de Asperger, fornecendo assim uma abordagem inovadora². Outra nova adição foi a inclusão explícita de comportamentos sensoriais atípicos (procura excessiva de estímulos ou hipersensibilidade) nos critérios de diagnóstico, algo que não estava claro nas edições anteriores. O DSM-5 permite ainda diagnósticos duplos, indicando que um indivíduo com PEA pode simultaneamente apresentar dois ou mais diagnósticos psiquiátricos². Essa flexibilidade contribuiu para que o DSM-5 seja reconhecido como a referência diagnóstica mais confiável e amplamente utilizada em todo o mundo².

Devido à complexidade, gravidade e sobreposição dos sintomas da PEA com outros distúrbios psiquiátricos, é importante utilizar instrumentos e escalas adequados para auxiliar no diagnóstico correto da PEA¹². O Childhood Autism Rating Scale (CARS), é uma escala utilizada na identificação e classificação da gravidade da PEA em crianças, adolescentes e adultos¹². O Autism Spectrum Disorder–Observation (ASD-OC) é uma ferramenta de observação direta que visa a detecção dos sintomas da PEA em crianças, como dificuldades na interação social e de comunicação e comportamentos repetitivos¹². O Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) baseia-se numa entrevista detalhada com os cuidadores para avaliar a história médica passada a nível comportamental, social e de comunicação¹². O Aberrant Behavior Checklist (ABC) é ainda uma outra ferramenta amplamente utilizada para avaliar a gravidade de alterações comportamentais em perturbações do desenvolvimento, abrangendo cinco áreas principais: irritabilidade/agressividade, letargia/isolamento social, comportamentos estereotipados, hiperatividade e discurso inadequado¹⁶. O Social Responsiveness Scale (SRS) é um questionário que avalia de forma quantitativa comportamentos sociais típicos e atípicos, correlacionando-os com a gravidade dos sintomas do PEA¹⁶. O Child Behavior Checklist (CBCL) é um questionário preenchido pelos cuidadores que identifica problemas emocionais e comportamentais em crianças e adolescentes¹⁷. O Developmental Quotient (DQ) é utilizado para avaliar o ritmo de desenvolvimento da criança em áreas cognitivas, motoras e sociais, auxiliando no diagnóstico e monitorização de atrasos, desvios ou regressões no neurodesenvolvimento, como na PEA^{18,19}. A escala Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) avalia melhorias na doença em relação ao estado pré-tratamento²⁰. Por

último, a Vineland-3 é uma escala amplamente utilizada para avaliar o comportamento adaptativo em indivíduos com PEA²¹.

Estudos mostram que as comorbilidades na PEA parecem ser mais prevalentes que na população em geral¹². Comorbilidade diz respeito à presença de uma ou mais doenças adicionais que coexistem com uma doença primária²². Estudos indicam que quase três quartos das crianças com PEA apresentam simultaneamente outra patologia, tal como: Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção (PHDA), Perturbações de Ansiedade, Perturbação Afetiva Bipolar, Epilepsia, Disforia de género, Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC), Esquizofrenia, Perturbações do Sono e Síndrome de Tourette¹².

Relativamente à disfunção gastrointestinal esta é comum na PEA, com estudos a apontarem uma prevalência bastante superior à da população neurotípica. Segundo Lasheras et al., cerca de 33% das crianças com PEA apresentam sintomas gastrointestinais, comparativamente a 13,5% na população pediátrica em geral²². As manifestações gastrointestinais mais frequentemente observadas em crianças com PEA incluem obstipação, diarreia, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico e intolerâncias alimentares²².

Epidemiologia

O *Global Burden of Disease Study* 2021 revelou uma prevalência global de PEA de 1 em cada 127 indivíduos, com um aumento significativo face à estimativa em 2019 (1 em 271 indivíduos)¹. Esta diferença resulta principalmente da exclusão de estudos baseados em metodologias de identificação indireta de casos (como registos clínicos ou dados administrativos), que sistematicamente subestimavam a verdadeira prevalência da PEA¹.

Num estudo epidemiológico publicado em 2007, que analisou uma amostra de 332.808 crianças em idade escolar com idades compreendidas entre os 6 e 9 anos, demonstrou que a prevalência da PEA em Portugal é de cerca de 9,2 por cada 10.000 crianças no continente e de 15,6 por cada 10.000 nos Açores²³. É, por isso, plausível que especificidades genéticas da população estejam envolvidas na variação da prevalência da PEA em Portugal²³. Um estudo mais recente de 2023, realizado na região Centro do país, estimou uma prevalência de PEA de 50 casos por 10.000 crianças na faixa etária dos 7 aos 9 anos, um valor significativamente superior ao descrito em estudos anteriores²⁴. Este aumento deve-se principalmente ao facto dos critérios de diagnóstico serem mais abrangentes, bem como, ao maior conhecimento desta patologia por profissionais de saúde e à redução do estigma. Adicionalmente, este estudo adotou uma metodologia abrangente que analisou três tipos de escolas na região Centro de Portugal: escolas regulares sem unidades especializadas, escolas com unidades de multideficiência e escolas com unidades de PEA²⁴. Esta

abordagem comparativa revelou diferenças marcantes na prevalência de PEA entre os diferentes contextos educacionais. Nas escolas com unidades de PEA, especificamente criadas para atender alunos com esta patologia, a prevalência atingiu 330 casos por 10.000 crianças (3,3%), enquanto que nas escolas regulares foi de apenas 30 por 10.000 (0,3%)²⁴.

O sexo é um fator importante que afeta a prevalência da PEA. De acordo com o DSM-5, a PEA é quatro vezes mais frequente no sexo masculino. Com base numa revisão sistemática abrangente, a proporção entre indivíduos do sexo masculino e feminino com PEA foi descrita como três para um, respetivamente²⁵. No entanto, alguns estudos reportaram proporções semelhantes entre os sexos²⁵. Por outro lado, vários estudos observacionais demonstraram que indivíduos do sexo feminino com PEA apresentam menos dificuldades sociais ou manifestam comportamentos repetitivos e estereotipados de forma diferente do sexo masculino²⁵. Desta forma, apresentam uma menor probabilidade de serem diagnosticados tendo desta forma uma menor probabilidade de serem diagnosticadas, ou de o serem mais tardiamente²⁵.

A idade do diagnóstico é outro fator relevante na determinação da prevalência da PEA: embora a PEA possa ser diagnosticada aos 24 meses, vários estudos indicam que a idade do diagnóstico varia entre os 36 e os 120 meses; a média de idade ronda os 55 meses e em certas formas menos graves o diagnóstico pode ser adiado até aos 11 anos de idade²⁵. Contudo, os casos graves de PEA são geralmente diagnosticados durante a idade pré-escolar²⁵. De facto, a gravidade e a expressão das características da PEA variam entre os pacientes, o que pode assim influenciar o momento do diagnóstico²⁵.

Etiologia

A etiologia da perturbação do espectro do autismo não está claramente esclarecida, no entanto inúmeros fatores de risco encontram-se identificados, desde influências genéticas a fatores ambientais. Estudos recentes destacam a importância dos fatores pré-natais e perinatais, bem como de hábitos maternos durante a gravidez². A idade avançada dos pais (definida como mães e pais com idade igual ou superior a 40 e 50 anos, respetivamente) e intervalos curtos entre gestações (<24 meses) surgem consistentemente como fatores de risco para a PEA². Adicionalmente, patologias maternas como doenças metabólicas, hipertensão arterial ou infeções durante a gravidez também constituem fatores de risco relevantes². A exposição pré-natal a fármacos como o ácido valpróico demonstrou aumentar o risco de PEA². Importa ainda destacar que, complicações obstétricas, como prematuridade extrema (<32 semanas), baixo peso ao nascer (<1500 g) ou peso elevado (>percentil 95), estão associadas a um risco superior de PEA, embora não seja claro se são causas diretas ou marcadores de outros processos biológicos.² Além disso, a suplementação com

ácido fólico antes da concepção parece reduzir o risco². Relativamente a poluentes atmosféricos e stress materno durante a gravidez as associações com o desenvolvimento da PEA são menos consistentes². Por último, não há evidências que estabelecem ligação entre vacinas e a PEA, ao contrário da concepção erradamente generalizada em contextos não científicos².

Do ponto de vista genético, os estudos sobre PEA têm mostrado avanços substanciais ao longo da última década. Uma meta-análise de 2016 demonstrou que entre 74% a 93% do risco associado à PEA tem uma base hereditária, com taxas de recorrência que variam de 7% a 20% entre irmãos de crianças com PEA². Esta elevada herdabilidade reflete-se na identificação de dois tipos principais de variantes genéticas: os polimorfismos mais frequentes, que individualmente exercem pequenos efeitos no risco (como polimorfismos em genes envolvidos na sinapse neuronal); e as variantes raras, que apresentam impactos mais significativos (incluindo mutações em genes como o CHD8 ou as deleções ou duplicações na região 16p11.2)². A complexidade genética da PEA é ainda mais evidente quando consideramos que algumas destas variantes são também encontradas noutras perturbações do neurodesenvolvimento ou mesmo em indivíduos sem diagnóstico, destacando a importância de interações gene-ambiente na apresentação final da patologia².

Fisiopatologia

Não existe, até ao momento, uma explicação única e consensual para a fisiopatologia da PEA; contudo tem sido descrita alterações neurobiológicas de natureza estrutural e funcional^{12,26}. No que diz respeito às alterações estruturais, evidências demonstram que na PEA ocorre um aumento do volume cerebral e da espessura cortical durante os primeiros anos de vida (2-4 anos)²⁶. Este crescimento excessivo a nível cerebral no período pós-natal é seguido de uma interrupção do mesmo. As áreas de crescimento regional excessivo na PEA incluem os córtex frontal, córtex temporal e a amígdala, sendo que em determinados indivíduos, a interrupção no crescimento pode seguir-se de fenómenos degenerativos.²⁶ O conhecimento científico atual não identificou até à data qualquer mecanismo neurobiológico capaz de explicar o crescimento de neurónios corticais que ocorre no período pós-natal de doentes com PEA, hipotetizando-se que se poderá dever a uma desregulação na diferenciação neuronal e na formação das camadas corticais durante as fases de desenvolvimento pré-natal²⁶.

A nível funcional, a PEA caracteriza-se por alterações na conectividade cerebral, com a presença de subconectividade entre regiões distantes do cérebro e sobreconectividade a nível local². Estas alterações condicionam um processamento cerebral aumentado dos estímulos sensoriais simples, mas também dificulta a sua integração em perceções globais e coerente. Estas alterações explicam a capacidade aumentada para discriminar detalhes isolados e simultaneamente a dificuldade em processar o conjunto global dessas informações¹².

Abordagem terapêutica

Nos últimos anos, as intervenções psicossociais para a PEA têm apresentado uma evolução significativa. A Análise do Comportamento Aplicada (ABA) destaca-se como uma das intervenções mais estudadas, baseando-se nos princípios do condicionamento e utilizando um reforço positivo sistemático para desenvolver determinadas competências como comunicação, interação social, autonomia, regulação emocional²⁷. Estudos iniciais indicaram resultados motivadores, com cerca de metade das crianças submetidas a intervenções intensivas precoces de ABA a apresentarem melhorias consideráveis no quociente de inteligência (QI) com integração em turmas escolares regulares²⁷. Meta-análises recentes confirmam que a ABA produz efeitos de magnitude média a elevada no funcionamento intelectual, desenvolvimento da linguagem, aquisição de competências de vida diária e funcionamento social, sendo que a nível da linguagem é onde se verificam as maiores melhorias²⁷.

Apesar desses avanços, a ABA apresenta limitações importantes que devem ser consideradas. A natureza intensiva do tratamento, dado frequentemente exigir mais de 20 horas semanais, representa um desafio logístico e financeiro para muitas famílias. Além disso, questões sobre a aplicação das competências adquiridas para contextos mais naturais e a própria manutenção das mesmas a longo prazo permanece sem respostas definitivas. A eficácia desta terapêutica está condicionada pela motivação da criança na participação ativa nas sessões. Estas limitações têm impulsionado a procura de abordagens alternativas ou complementares que possam oferecer benefícios similares ou superiores com menor carga horária e menor custo ²⁷.

Entre as alternativas emergentes, o *Pivotal Response Treatment* (PRT) tem assumido um papel de destaque²⁷. Contrariamente à ABA, que se debruça em competências específicas, o PRT visa desenvolver motivação, auto-regulação e iniciativa, acreditando-se que o progresso nestas áreas-chave levará a melhorias generalizadas em outros domínios não diretamente treinados²⁷. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o PRT pode ser particularmente eficaz no desenvolvimento de competências de comunicação em crianças pequenas com atraso significativo no domínio da linguagem, mostrando-se em alguns casos superior à ABA no que diz respeito à comunicação expressiva verbal²⁷. Além disso, as crianças submetidas ao PRT tendem a exibir menos comportamentos disruptivos durante as sessões de terapia, sugerindo maior envolvimento e adesão a esta abordagem²⁷.

Relativamente às terapias farmacológicas para a PEA, estas incluem uma variedade de fármacos utilizados sobretudo para tratar os sintomas associados ou as comorbilidades¹². Entre as classes mais utilizadas estão os psicoestimulantes, os antipsicóticos atípicos e os antidepressivos¹². Os

psicoestimulantes como o metilfenidato, demonstraram alguma eficácia na redução da impulsividade e da hiperatividade em indivíduos com PEA, com cerca de metade destes doentes a apresentarem melhorias nestes sintomas¹². Contudo, podem ocorrer determinados efeitos secundários, nomeadamente irritabilidade, exacerbação de comportamentos atípicos e alterações do padrão de sono¹². Entre os antipsicóticos atípicos, a risperidona e o aripiprazol são os mais estudados neste contexto, tendo-se mostrado eficazes na redução da irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos, podendo, contudo, causar aumento ponderal e sedação (principalmente com risperidona), tremores (mais associado ao aripiprazol), entre outros efeitos secundários¹². Os antidepressivos, sobretudo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), são amplamente prescritos apesar dos resultados inconsistentes na melhoria dos sintomas centrais da PEA¹². Ainda assim, os ISRS podem ser utilizados no tratamento de sintomas depressivos e ansiosos associados à PEA¹².

Disfunção Gastrointestinal na Perturbação do Espectro do Autismo

A disfunção GI é uma manifestação frequente na PEA, apresentando uma prevalência significativamente superior nestes doentes em relação à população neurotípica. Como mencionado anteriormente, numa recente meta-análise de Lasheras et al., em 2023, os autores constataram que aproximadamente 33% das crianças com PEA apresentam sintomatologia GI²⁸. Esta prevalência é significativamente superior aos 13,5% observados na população pediátrica geral, sendo que esta diferença mantém-se contante mesmo quando se consideram as diferentes faixas etárias²⁸. No entanto, ressalva-se que quando analisados apenas os estudos que utilizaram os critérios Roma III (que exigem exclusão de doenças orgânicas), a prevalência aumentou para 55% no grupo com PEA *versus* os 16,4% no grupo dos neurotípicos²⁸. Este dados evidenciam associação entre a PEA e a disfunção GI, demonstrando a importância dos critérios utilizados na correta quantificação destes sintomas. Nesta meta-análise, os autores não abordaram a prevalência de cada sintoma.

Na revisão sistemática de Leader et al., em 2022, os autores concluíram que a prevalência dos sintomas GI em crianças com PEA varia amplamente entre os estudos disponíveis, com percentagens que oscilam entre os 30% e os 82% nos três meses anteriores à avaliação²⁹. Os resultados mostraram que as mães de crianças com PEA relatavam o dobro da frequência de sintomas GI em comparação com os outros grupos. Entre os sintomas do trato gastrointestinal inferior, a obstipação foi o mais prevalente, com percentagens entre os 22% e 65%; seguido da diarreia, variando entre 11% e 65%; dor abdominal, entre 23% e 53,7% das crianças; e distensão abdominal, em cerca de 24 a 44%²⁹. Relativamente à sintomatologia gastrointestinal superior, as náuseas e vômitos foram relatadas entre 23 a 28% e 4 a 11% das crianças, respetivamente²⁹. Quanto à duração destes sintomas, os dados da revisão sistemática mostraram uma persistência significativa dos sintomas GI, com cerca de 84,4% das crianças a manter a sintomatologia GI dois anos após a avaliação inicial²⁹. Quanto à prevalência dos sintomas por sexo, os estudos apresentam resultados contraditórios: alguns não observaram diferenças significativas entre crianças do sexo masculino e do sexo feminino, enquanto outros indicaram uma maior prevalência de sintomas GI nas crianças do sexo feminino com PEA²⁹.

A seletividade alimentar e comportamentos alimentares atípicos são frequentes em crianças com PEA com uma prevalência estimada que varia entre 58% a 67%³⁰. Embora a maioria das crianças apresente dificuldades alimentares nos primeiros dois anos de vida, nas crianças com PEA estas tendem a ser mais graves e a persistir ao longo da vida³⁰. A seletividade alimentar tem sido apontada como um fator importante na exacerbação dos sintomas gastrointestinais. A seletividade alimentar compreende uma alimentação seletiva ou exigente, referindo-se assim a um repertório alimentar limitado nas crianças³⁰. Esta seletividade pode ser acompanhada de uma aversão

sensorial aos alimentos, caracterizada pela rejeição de determinadas texturas, temperaturas, sabores, cores ou odores. Deste modo, é comum apresentarem preferência por um único tipo ou marca de alimento, com características sensoriais específicas³⁰. Quando existe seletividade alimentar em crianças com PEA, a dieta tende a restringir-se ao consumo de hidratos de carbono simples e alimentos pobres em fibra e ricos em gorduras saturadas, com preferência por alimentos ultraprocessados, hipercalóricos com aditivos alimentares, que afetam negativamente o seu estado nutricional e gastrointestinal³⁰.

Eixo Intestino-cérebro

A maturação do sistema nervoso central inicia-se no primeiro trimestre de gestação, com a formação do tubo neural que se organiza para formar o encéfalo e a medula espinhal. Paralelamente, a barreira hematoencefálica (BHE) começa a desenvolver-se por volta da oitava semana de gestação, processo que continua ao longo da gravidez. Apesar de estar funcionalmente ativa por volta da 14ª semana de gestação, nos bebês a BHE permanece imatura até pelo menos os 4 meses de idade ³¹.

A formação da microbiota intestinal consiste num processo dinâmico, profundamente influenciado pela dieta à medida que o bebê evolui do consumo exclusivo de leite materno ou fórmula para alimentos sólidos complementares. Aos 3 anos de idade, a composição da microbiota intestinal estabiliza-se apresentando uma composição semelhante à do adulto³¹. Evidências recentes destacam que a comunicação entre o hospedeiro e a microbiota é fundamental para manter a integridade das barreiras epiteliais, imunes e endoteliais, incluindo da BHE³¹.

Ao nível do sistema nervoso central, os microrganismos intestinais auxiliam na regulação do desenvolvimento da micróglia³¹. Assim, em casos de inflamação intestinal com aumento da permeabilidade, a passagem de metabolitos bacterianos para a circulação sistêmica intensifica-se, sobrecarregando os mecanismos de proteção do sistema nervoso central. Estruturas endoteliais como o plexo coroide impedem normalmente a passagem de substâncias potencialmente nocivas^{31,32}. No entanto, quando esse equilíbrio é interrompido podem ser desencadeadas respostas imunológicas com a liberação de citocinas pró-inflamatórias^{31,32}.

Desta forma, o eixo de comunicação intestino-cérebro envolve um sistema complexo que integra múltiplos componentes neuronais e hormonais. Esta rede inclui não apenas o sistema nervoso entérico, mas também ambos os ramos do sistema nervoso autónomo (simpático e parassimpático), complementados por vias de sinalização neuroimune e neuroendócrina. O *feedback* visceral do intestino para a medula espinhal (nomeadamente para os segmentos torácicos e lombares superiores) e para o núcleo do trato solitário é mediado pelos nervos sensoriais aferentes espinhais e vagais. Estes sinais ascendentes estabelecem conexões com estruturas encefálicas superiores, nomeadamente o hipotálamo e as regiões límbicas. Importa notar que áreas corticais (como o cíngulo e a ínsula) e subcorticais (como a amígdala e o núcleo da estria terminal) desempenham um papel crucial na modulação descendente da atividade autonómica visceral. Para além do componente neuronal, salienta-se a participação de mecanismos humorais, hormonais e diversas moléculas sinalizadoras a contribuírem para esta comunicação. Por outro lado, diversas moléculas neuro-ativas, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), a acetilcolina, a serotonina e as

catecolaminas, são produzidas de forma endógena pelo organismo, mas também podem ser sintetizadas ou ter a sua produção modulada por metabolitos bacterianos.³³

Assim a manutenção de uma composição diversificada e equilibrada da microbiota intestinal é fundamental para a homeostasia do eixo intestino-cérebro. A rutura desse equilíbrio, conhecida como disbiose, causada por fatores como stress, antibióticos ou agentes ambientais, pode alterar os níveis de neurotransmissores e perturbar o normal funcionamento deste eixo³². Mudanças na composição da microbiota intestinal estão frequentemente associadas ao aumento da permeabilidade intestinal ("síndrome do intestino permeável")³². Esta maior permeabilidade facilita a translocação dos lipopolissacarídeos (LPS), um componente das bactérias gram-negativas, que ativa o sistema imunitário através dos recetores *Toll-like* (TLRs), desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias³³. As vias de citocinas envolvidas incluem a Interleucina (IL) 5, IL-15, IL-17, IL-17a, IL-10, IL-1 β , TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), TGF- β 1 (fator de crescimento transformador beta 1) e IFN- γ (interferão gama)³⁴.

Pesquisas experimentais, que utilizaram o murganho como modelo animal, criado em ambientes estéreis, sem microrganismos, demonstraram que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na regulação da BHE³⁵. Quando estes murganhos receberam transplantes fecais de animais saudáveis, a sua BHE tornou-se menos permeável e verificou-se um aumento na produção de proteínas que reforçam as junções entre células endoteliais, conhecidas como *tight junctions*³⁵. Estes achados evidenciam, portanto, o papel determinante da microbiota intestinal na integridade da BHE, sugerindo que a modulação microbiana poderá constituir uma via promissora para a regulação da sua permeabilidade.

Outros componentes relevantes na modulação do eixo intestino-cérebro são os ácidos gordos de cadeia curta: o butírico e o propiónico, produtos da fermentação intestinal das bactérias, que exercem efeitos antagónicos no sistema nervoso central³⁵. O ácido propiónico em excesso induz fenómenos de gliose, neuroinflamação e perturbação da neurogénese³⁵. Em contraste, o ácido butírico promove a diferenciação neuronal e apresenta propriedades anti-inflamatórias³⁵. O equilíbrio entre os dois metabolitos sugere que a modulação da microbiota intestinal poderá ter implicações terapêuticas na PEA³⁵. Foi igualmente provado em modelos animais que a introdução de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta normalizou a permeabilidade da BHE⁹. O butirato, em particular, aumentou a expressão de ocludina, uma proteína essencial para a integridade da barreira, especialmente no córtex frontal e no hipocampo, regiões cerebrais críticas para o comportamento e cognição⁹.

Adicionalmente, importa referir que a resposta inflamatória sistémica atua como um estímulo para o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)³³. Este eixo é um dos principais sistemas de resposta ao stress no organismo, regulando a libertação pulsátil de cortisol, que desempenha um papel

fundamental na resposta a stress físico e psicológico³⁶. As crianças com PEA apresentam frequentemente disfunção no eixo HHA, que se manifesta por respostas atípicas ao stress e alterações no ritmo diurno do cortisol³⁷. Assim, é comum observar níveis elevados de cortisol ao final do dia e níveis mais baixos pela manhã, o que pode levar a uma inversão do ritmo circadiano originando níveis elevados de stress e dificuldade em tolerar mudanças³⁷.

Em suma, a evidência acumulada demonstra que a microbiota intestinal exerce um papel central na modulação do eixo intestino-cérebro, influenciando o desenvolvimento e a integridade da barreira hematoencefálica, a resposta imune, a atividade neuroendócrina e a produção de neurotransmissores. Desde a gestação, observa-se uma estreita relação entre a maturação do sistema nervoso central e a colonização microbiana, sendo que perturbações precoces na composição da microbiota podem comprometer a homeostasia neurológica. Estudos em modelos animais criados em ambientes estéreis evidenciam que a ausência de microbiota compromete a integridade da BHE, enquanto o transplante fecal e a introdução de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta, como o butirato, restauram a expressão de proteínas das *tight junctions* e reduzem a permeabilidade da barreira. O equilíbrio entre o ácido butírico e o ácido propiónico revela-se particularmente relevante, dada a sua ação oposta na inflamação e na neurogénese. Além disso, a inflamação sistémica induzida por disbiose pode ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, contribuindo para alterações na secreção de cortisol e respostas atípicas ao stress, frequentemente observadas em indivíduos com PEA. Estas evidências reforçam a hipótese de que a modulação da microbiota intestinal poderá constituir uma estratégia terapêutica promissora na intervenção precoce e individualizada na PEA.

Microbiota Intestinal na Perturbação do Espectro do Autismo

O termo "microbiota" refere-se aos conjuntos de microrganismos que vivem num ambiente definido, enquanto o termo "comensais" designa microrganismos que colonizam um hospedeiro sem causar doença³³.

A microbiota intestinal influencia o hospedeiro através de vias neuronais, imunes, neuroendócrinas e metabólicas e, como mencionado anteriormente, pode modelar a síntese de neurotransmissores ou produzi-los diretamente³³. Por exemplo, *Clostridium spp.*, *Candida spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus spp.* modulam a produção de serotonina; *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.* produzem GABA; *Bacillus spp.* e *Serratia spp.* produzem dopamina; *Escherichia spp.* e *Saccharomyces spp.* produzem noradrenalina^{33,38}.

Assim, compreende-se que a disbiose intestinal pode comprometer a fisiologia gastrointestinal, resultando numa transmissão inadequada de sinais ao longo do eixo intestino-cérebro. Esta disfunção promove a alteração da permeabilidade intestinal, favorecendo o desenvolvimento de um ambiente inflamatório que permite a passagem de citocinas para a corrente sanguínea, podendo estas alcançar o cérebro e provocar efeitos neuroinflamatórios⁴.

Relativamente aos dois filos mais predominantes na microbiota humana, Bacteroidetes e Firmicutes, uma recente revisão sistemática destacou o aumento no valor da razão Firmicutes/Bacteroidetes como um possível marcador da PEA, sendo associada tanto a sintomas GI como a manifestações comportamentais³⁹. No entanto, outros estudos mostraram que esta relação não é específica da PEA, encontrando-se também alterada em doenças inflamatórias intestinais e na obesidade³.

Além destes dois filos dominantes, um aumento significativo das Proteobactérias foi também documentado em crianças com PEA⁴⁰. As Proteobactérias incluem várias espécies potencialmente patogénicas e estão frequentemente associadas a estados inflamatórios e disbiose, o que pode sugerir um papel relevante na fisiopatologia da PEA⁴⁰. Esta informação foi corroborada por uma outra revisão sistemática, onde os autores identificaram um aumento de Proteobactérias, particularmente espécies produtoras de LPS, o que pode afetar negativamente a função cerebral devido o aumento do stress oxidativo provocado pelas mesmas³.

Diversas meta-análises identificaram de forma sustentada alterações na composição da microbiota intestinal de indivíduos com PEA, nomeadamente o aumento de *Clostridium spp.*, de *Faecalibacterium spp.* e de *Lactobacillus spp.* e a redução de *Bifidobacterium spp.*^{5,6,41}.

Estas bactérias podem desempenhar um papel relevante na fisiopatologia desta doença. O *Clostridium spp.* é responsável pela produção de toxinas inflamatórias, incluindo lipopolissacarídeos (LPS), que contribuem para a ativação imune e inflamação sistémica⁴¹. O

sobrecrescimento de *Faecalibacterium spp.* foi associado à hiperregulação da sinalização do interferon gama (IFN- γ), promovendo um ambiente pró-inflamatório⁵. Por outro lado, o *Bifidobacterium spp.* está associado à produção de ácido láctico, crucial para o controle da proliferação de bactérias potencialmente patogênicas⁵.

Para além destas constatações, algumas meta-análises identificaram alterações adicionais. Numa meta-análise de Xu et al. (2019) foi descrita uma menor abundância de *Akkermansia spp.* Esta bactéria degrada a mucina, contribuindo assim para a correta manutenção da camada de muco intestinal ao estimular a sua produção e renovação⁵. A sua redução pode indicar uma camada mucosa mais fina, sugerindo uma maior permeabilidade intestinal⁵. Desta forma, a translocação de toxinas intestinais do intestino para a corrente sanguínea torna-se mais fácil, impactando o sistema nervoso central e contribuindo para os sintomas da PEA⁵.

Adicionalmente, a presença de *Dorea spp.*, bactéria que promove a libertação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , foi ainda reportada na meta-análise de Lin et al (2024)⁷.

Contrariamente a estes resultados, na revisão sistemática de Caputi et al. (2024), foram relatadas reduções de *Faecalibacterium spp.* em crianças com PEA³¹. No entanto, o mesmo estudo corrobora o aumento de *Clostridium spp.* e *Lactobacillus spp.* Os autores mencionam ainda um aumento de *Candida albicans* também identificado em numa outra revisão sistemática⁸. Nesta última, os autores referem que uma elevada abundância de *Candida albicans* pode prejudicar a absorção de hidratos de carbono e minerais, além de produzir níveis mais altos de toxinas no trato gastrointestinal, o que pode contribuir para determinados comportamentos associados à PEA. Este estudo reforça, assim, a ligação entre inflamação, deficiência de oligoelementos e alterações neurocomportamentais.

Para além disto, a relação entre a permeabilidade intestinal, a disbiose e as alterações neuroquímicas cerebrais têm ganho destaque nas investigações sobre a PEA. Como mencionado anteriormente, estudos demonstram que bactérias intestinais podem influenciar a síntese de neurotransmissores como GABA, glutamato, serotonina e dopamina, cujos níveis estão frequentemente alterados nestes doentes⁹.

Bactérias como *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* são capazes de converter glutamato em GABA, um importante neurotransmissor inibitório³³. Contudo, apesar de se observar um aumento na abundância de *Lactobacillus spp.*, outras bactérias produtoras de GABA, como *Bifidobacterium spp.*, apresentam-se diminuídas em indivíduos que apresentam PEA^{5,31,41}.

No estudo de Zuffa et al. (2023) foi demonstrado que bebés com maior probabilidade de desenvolver PEA apresentavam aos 5 meses de idade uma menor abundância de *Bifidobacterium spp.* e um aumento de *Clostridium spp.* associado a níveis reduzidos de GABA fecal⁴². Os autores identificaram uma correlação positiva entre os níveis de GABA e *Bifidobacterium spp.*, e uma

correlação negativa com *Clostridium spp.*⁴². Estes achados sugerem que a redução de *Bifidobacterium spp.* pode levar a uma menor produção de GABA, agravada pela maior presença de *Clostridium spp.*, capaz de consumir e degradar este neurotransmissor, contribuindo assim para o déficit sistêmico de GABA observado nestes indivíduos⁴². Resultados *in vitro* confirmaram que as bifidobactérias produzem GABA, enquanto determinadas espécies de *Clostridium spp.* o degradam⁴². Adicionalmente, estas alterações precoces na composição da microbiota intestinal, detetadas aos 5 meses, correlacionaram-se com diferenças no desenvolvimento da linguagem expressiva até aos 36 meses, sugerindo que o desequilíbrio na microbiota nos primeiros meses de vida pode impactar negativamente o neurodesenvolvimento⁴². Estes dados reforçam a hipótese de que a microbiota intestinal exerce um papel modulador na neuroquímica cerebral, influenciando não só os sintomas gastrointestinais, mas também as manifestações comportamentais associadas à PEA⁹.

Ainda sobre neurotransmissores, na meta-análise de Gabriele et al. (2014) foi reportado que aproximadamente 28% das crianças com PEA apresentam hiperserotoninemia, detetada no sangue e plasma³⁸. Este aumento dos níveis de 5-HT tem sido associado a uma expressão aumentada do transportador de serotonina (SERT) nas plaquetas, sugerindo uma possível disfunção na captação e armazenamento deste neurotransmissor³⁸. Os autores propuseram uma origem genética para esta alteração, nomeadamente através de polimorfismos no gene *SLC6A4*, que codifica o SERT³⁸. No entanto, os mecanismos subjacentes permanecem em investigação.

Paralelamente, outros estudos identificaram uma maior abundância de espécies *Clostridium spp.* em crianças com PEA e sintomas GI^{43,44}. Segundo Luna et al. (2017), o *Clostridium spp.* parece modular a produção de serotonina ao alterar o metabolismo do triptofano no intestino, levando a um aumento da serotonina periférica e a uma possível diminuição da sua disponibilidade para síntese cerebral⁴³. A acrescentar a estes achados, Xiao et al. (2021) demonstrou que o transplante de microbiota fecal de crianças com PEA em ratos *germ-free* foi suficiente para induzir comportamentos compatíveis com a PEA e alterações significativas na via serotoninérgica, sem qualquer manipulação genética⁴⁴. Nestes animais, observaram-se modificações na expressão de genes envolvidos na síntese (TPH1 e TPH2), SERT e recetores de serotonina (5-HT1A), tanto no cólon como no córtex pré-frontal. Assim, este estudo vem desafiar a noção de uma origem exclusivamente genética da hiperserotoninemia, ao demonstrar que a microbiota intestinal pode, por si só, modular funcionalmente a expressão do SERT e perturbar a homeostase serotoninérgica. Deste modo, a convergência entre fatores genéticos e ambientais reforça a hipótese de que a disbiose intestinal contribui de forma ativa para a desregulação do eixo intestino-cérebro, com repercussões simultâneas nos sintomas gastrointestinais e nos aspetos neurocomportamentais característicos da PEA⁴⁴.

No sistema dopaminérgico, Zürcher et al. (2021) identificaram uma libertação reduzida de dopamina no estriado (putâmen e núcleo caudado) de adultos com PEA, durante tarefas que ativam circuitos neuronais relacionados com a recompensa⁴⁵. Esta constatação indica uma hiporresponsividade dopaminérgica nos circuitos de recompensa, o que poderia explicar a diminuição da motivação para interações sociais típica da PEA. Adicionalmente, no estudo de Bermudez-Martin et al. (2021) foi demonstrado que a exposição ao metabolito bacteriano p-cresol induz comportamentos semelhantes aos da PEA em modelos animais, através da redução da atividade dos neurónios dopaminérgicos da área tegmental ventral, uma região que comunica diretamente com o estriado⁴⁶. Estes efeitos comportamentais e neurológicos foram reversíveis após transplante fecal de animais saudáveis, sugerindo que a disfunção dopaminérgica observada na PEA pode ser parcialmente influenciada pela composição da microbiota intestinal e pelos seus metabolitos ⁴⁶.

Adicionalmente, outros estudos demonstraram que o desenvolvimento da microbiota intestinal em crianças com PEA apresenta desvios significativos e imaturidade persistente, com alterações mais marcadas a ocorrerem antes dos 3 anos de idade e que se encontram associadas à gravidade dos sintomas clínicos⁴⁷.

Dado o papel central da microbiota intestinal e da integridade do epitélio intestinal na fisiopatologia da PEA, a revisão sistemática de Al-Ayadhi et al. (2021) aponta que vários estudos têm procurado identificar biomarcadores associados a esta perturbação. Nesse contexto, a síndrome do intestino permeável tem sido amplamente investigada como um potencial fator, com múltiplos biomarcadores a sugerirem uma ligação entre o aumento da permeabilidade intestinal, a disbiose e as manifestações neurocomportamentais características da PEA⁹. Um dos métodos mais utilizados para avaliar a integridade da barreira intestinal é o teste de permeabilidade com lactulose e manitol, onde uma razão lactulose/manitol elevada indica comprometimento da mesma. Evidências mostram que de uma forma global, 43% das crianças com PEA apresentam este quociente aumentado, principalmente devido à maior excreção de lactulose, enquanto o manitol permanece semelhante ao dos controlos neurotípicos ⁹. Esse padrão também foi observado em familiares de indivíduos com PEA, sugerindo uma possível predisposição familiar⁹.

Um outro marcador relevante é a calprotectina fecal (CF), um marcador de inflamação intestinal, que tem sido estudado com resultados divergentes⁹. Enquanto alguns estudos não encontraram associação direta entre CF e PEA, outros relataram correlações positivas entre níveis elevados de CF, a abundância de *Clostridium spp.* e a intensidade da sintomatologia, avaliada por escalas como o CARS e o ADI-R⁹. Essas discrepâncias podem refletir diferenças metodológicas ou heterogeneidade na população com PEA, mas sugerem que inflamação intestinal pode contribuir para sintomatologia comportamental mais grave⁹.

Adicionalmente, alterações na expressão de proteínas das *tight junctions*, como claudina-1, ocludina e tricelina (reguladas negativamente em até 75% dos casos de PEA), assim como o aumento de claudinas formadoras de poros (como CLDN-2, CLDN-10 e CLDN-15), sugerem um comprometimento estrutural da barreira intestinal e hematoencefálica na PEA⁹.

Além disso, certos metabolitos bacterianos, como o p-cresol podem também constituir um biomarcador importante uma vez que crianças com PEA apresentam níveis urinários elevados de p-cresol. Esse composto, produzido por *Clostridium spp.* e outras bactérias, pode agravar a permeabilidade intestinal e a gravidade dos sintomas, sendo um possível biomarcador de PEA⁹. Esta informação foi ainda corroborada numa outra revisão sistemática, ao demonstrar níveis elevados de p-cresol em crianças com PEA⁴⁸. Notavelmente, os níveis de p-cresol diminuem com a idade em pacientes com PEA, sugerindo maior exposição e impacto em idades mais jovens⁴⁸.

Em resumo, a interação entre disbiose intestinal, inflamação, permeabilidade aumentada e stress oxidativo parece desempenhar um papel significativo na PEA. Embora ainda existam discrepâncias quanto aos resultados obtidos, a combinação de biomarcadores pode oferecer *insights* valiosos para estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas no futuro⁹. No entanto, a robustez das evidências permanece limitada, uma vez que ainda são escassos os estudos clínicos bem desenhados, com amostras suficientemente amplas para sustentar de forma sólida estes resultados⁹.

Importa ainda destacar que a seletividade alimentar é uma característica frequentemente observada nestes indivíduos, conforme referido anteriormente. Esta encontra-se frequentemente associada a distúrbios GI e alterações na microbiota intestinal, criando um ciclo complexo de influências recíprocas³⁰. Por um lado, a seletividade alimentar, caracterizada pela rejeição de alguns alimentos, especialmente frutas, vegetais e fibras, pode levar a uma dieta desequilibrada que altera a composição da microbiota intestinal³⁰. Por outro lado, a disbiose pode, por sua vez, influenciar o comportamento alimentar através de mecanismos como a produção de ácidos gordos de cadeia curta e a modulação de neurotransmissores, afetando tanto o apetite como a sensibilidade sensorial oral³⁰. Esta relação bidirecional sugere que a SA e a disbiose intestinal tem ação sinérgica, agravando tanto os problemas alimentares como os distúrbios GI nesta população³⁰.

Complementarmente, um outro estudo investigou o impacto dos hábitos alimentares na microbiota intestinal de crianças com e sem PEA, revelando que, embora algumas alterações na microbiota fossem semelhantes em ambos os grupos, determinados nutrientes tiveram efeitos distintos⁴⁹. Por exemplo, um maior consumo de hidratos de carbono reduziu a abundância de *Bacteroides spp.* apenas nas crianças com PEA⁴⁹. Curiosamente, o consumo de frutas e legumes frescos aumentou a diversidade bacteriana apenas no grupo de controlo, sugerindo uma resposta diferencial da microbiota à dieta nestas crianças⁴⁹.

Em conjunto, estes estudos sugerem que a seletividade alimentar em crianças com PEA não só contribui para alterações na microbiota intestinal, como também é influenciada por estas, criando uma dinâmica autossustentada que pode perpetuar tanto os distúrbios alimentares como os gastrointestinais.

Em síntese, os dados analisados ao longo deste capítulo reforçam o papel central da microbiota intestinal na fisiopatologia da PEA, destacando a complexa interação entre disbiose, inflamação, permeabilidade intestinal aumentada, alterações neuroquímicas e manifestações comportamentais. A evidência acumulada aponta para alterações consistentes na composição e funcionalidade da microbiota nestes indivíduos, caracterizada por alterações na abundância de diversas espécies bacterianas, como *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp., com impacto direto na produção de neurotransmissores como GABA, serotonina e dopamina. A presença de metabolitos bacterianos neurotóxicos, como o *p*-cresol, e a alteração de biomarcadores de integridade epitelial e inflamação sustentam a hipótese de comprometimento da barreira intestinal e da BHE. Além disso, fenómenos como a seletividade alimentar revelam uma relação bidirecional entre dieta, microbiota e comportamento, perpetuando sintomas GI e neurocomportamentais. Apesar das limitações metodológicas de alguns estudos, os achados disponíveis abrem caminho para a consideração da microbiota intestinal como alvo promissor para estratégias diagnósticas e terapêuticas no contexto da PEA.

Estratégias Terapêuticas Centradas na Modulação da Microbiota Intestinal

Probióticos e Prebióticos

A Organização Mundial da Saúde define os probióticos como micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde⁵⁰. Estes agentes atuam no eixo intestino-cérebro ao promoverem o equilíbrio da microbiota intestinal, influenciando aspectos como a regulação do humor e o desenvolvimento neuronal⁵⁰. É precisamente neste sentido que surge o conceito de psicobióticos: organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades suficientes, produzem benefícios em indivíduos com doenças psiquiátricas ou neurológicas⁵⁰. Assim, os probióticos assumiram um papel de destaque após vários estudos sugerirem o seu potencial terapêutico³. Probióticos de estirpe única ou de associações de várias estirpes poderão contribuir para a modulação da função cerebral, através do equilíbrio da microbiota intestinal e da regulação dos níveis de neurotransmissores³.

Outro conceito relevante é o de prebióticos. Estes são produzidos a partir de hidratos de carbono indigeríveis, particularmente fibras, funcionando como uma fonte de sustento para as bactérias intestinais consideradas benéficas⁵¹. O efeito dos prebióticos na microbiota intestinal não deve ser negligenciado⁵² uma vez que estes, ao contrário do efeito transitório dos probióticos, têm um impacto mais duradouro na microbiota endógena⁵³.

Apesar do significativo interesse científico em prebióticos e probióticos, a literatura atual carece de estudos robustos que demonstrem o seu efeito em pessoas com PEA, nomeadamente nos sintomas comportamentais e gastrointestinais associados.

Analisando os estudos mais recentes sobre o tema, a meta-análise de Rahim et al. (2023) evidencia a existência de efeitos neurofisiológicos promissores com uso de probióticos e prebióticos em indivíduos com PEA⁵⁴. Embora os autores não tenham verificado um impacto significativo nos sintomas comportamentais associados à PEA, observaram alterações relevantes na atividade cerebral, sobretudo numa área do lobo frontal localizada na parte mais anterior do mesmo, associada ao planeamento, tomada de decisões e interação social. Estas alterações incluíram um aumento da potência nas faixas beta e gama, indicadores de maior conectividade neuronal e processamento cognitivo. Assim, os resultados desta revisão apontam para o uso de probióticos e prebiótico como uma terapia complementar promissora em indivíduos com esta perturbação do neurodesenvolvimento.

Segundo a meta-análise de Zeng et al. (2024), a suplementação com probióticos pode melhorar os sintomas GI da PEA, avaliados pelo Índice de Gravidade Gastrointestinal⁵⁵. No entanto, não houve melhoria significativa nos sintomas comportamentais da PEA, avaliados através das escalas ABC, CBCL, SRS, DQ e CGI-I⁵⁵. Estas evidências vão de encontro ao revelado no estudo anterior.

De modo concordante, a revisão sistemática de Xiang Ng et al. (2019), revela que os prebióticos melhoraram apenas certos sintomas gastrointestinais, nomeadamente dor e distensão abdominal⁵⁶. Quanto aos probióticos, os autores concluíram que a evidência científica atual não permite apoiar o uso dos probióticos em crianças com PEA com sintomas GI ou comportamentais. Os dois ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, controlados por placebo, que constavam nesta revisão não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa no uso de prebióticos e probióticos em doente com PEA, quer nos sintomas GI quer nos comportamentais⁵⁶. Assim, concluíram que os prebióticos e probióticos apresentaram uma eficácia global limitada como abordagem terapêutica na PEA. Além disso, existe uma grande heterogeneidade dos estudos atendendo à ausência de um regime probiótico padronizado, verificando-se uma grande variabilidade quanto às estirpes utilizadas, às concentrações administradas e à duração terapêutica⁵⁶.

Contrariamente aos estudos previamente referidos, a revisão sistemática e meta-análise de Lee et al. (2024) constatou um efeito positivo com uso de probióticos na sintomatologia comportamental da PEA, especialmente em indivíduos que receberam suplementos com múltiplas estirpes probióticas⁵⁷. A análise revelou uma redução significativa na pontuação total dos sintomas comportamentais nos grupos suplementados com probióticos vs grupo de controlo⁵⁷. No entanto, esta melhoria global não se refletiu em alterações significativas em domínios específicos como os comportamentos repetitivos restritos ou as dificuldades de comunicação e interação social⁵⁷. Além disso, esta melhoria na pontuação total foi mais significativa nos grupos em que se usaram probióticos de várias estirpes⁵⁷. Relativamente à sintomatologia secundária, observou-se uma melhoria na adaptação e uma tendência de redução dos sintomas de ansiedade no grupo com probióticos. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas em sintomas como irritabilidade, agressividade, hiperatividade, impulsividade, desatenção e stress parental⁵⁷. Os autores sublinham que, devido ao número limitado de estudos disponíveis, são necessárias mais estudos, com maior tamanho amostral e com metodologias padronizadas, para validar estes resultados⁵⁷.

Na revisão sistemática de Patel et al. (2022) foi avaliado o uso dos probióticos em crianças com PEA⁵⁸. Os autores observaram que, na maioria dos estudos analisados, os probióticos tiveram efeitos positivos nos sintomas do PEA, principalmente na redução da irritabilidade e de comportamentos repetitivos, associados à diminuição de marcadores inflamatórios, particularmente a IL-13 e o TNF- α ⁵⁸. A maioria das pesquisas, apontou igualmente benefícios no alívio de sintomas GI (como diarreia e obstipação)⁵⁸. Verificou-se ainda que crianças com sintomatologia gastrointestinal mais severa tendem a apresentar manifestações comportamentais mais acentuadas, reforçando a associação entre alterações GI e os sintomas da PEA⁵⁸.

No ensaio clínico randomizado de Palmer et al. (2025) foi estudado o efeito do prebiótico galactooligossacarídeo em crianças com PEA, avaliando manifestações comportamentais sociais (pela escala SRS), sintomas gastrointestinais e qualidade de vida dos pais⁵³. Este prebiótico aumentou significativamente a quantidade de *Bifidobacterium spp.* na microbiota intestinal (3 vezes em relação ao placebo), mas não melhorou a componente social⁵³. Relativamente à sintomatologia GI, crianças com sintomas graves apresentaram uma redução significativa da dor abdominal⁵³. Na qualidade de vida parental, verificou-se um efeito moderado no impacto dos comportamentos da criança no bem-estar parental⁵³. No entanto, os autores referem como limitação a reduzida dimensão da amostra, sugerindo que um estudo com uma dimensão amostral maior de crianças com sintomas mais graves poderia ajudar a clarificar o potencial dos prebióticos na PEA⁵³.

Narula Khanna et al. (2025), num ensaio clínico randomizado, evidenciaram que a suplementação com probióticos em crianças com PEA levou a melhorias significativas face ao placebo, com reduções de 40% no isolamento social e letargia, 37% nos comportamentos estereotipados, 34% na hiperatividade e 32% no discurso inapropriado⁵⁹. Além disso, as crianças tratadas com probióticos apresentaram melhorias significativas nos sintomas gastrointestinais, como obstipação e diarreia, em comparação com o grupo controlo⁵⁹. Foi igualmente observada uma associação estatisticamente significativa entre a melhoria dos sintomas comportamentais e dos sintomas gastrointestinais em ambos os grupos ⁵⁹.

Dentro dos estudos com suplementação de probióticos, destaca-se o ensaio clínico de Mazzone et al. (2023) que demonstrou que o tratamento com *Lactobacillus reuteri* melhorou a sintomatologia social em crianças com PEA, mas não outro tipo de sintomatologia como os comportamentos repetitivos ⁶⁰. Apesar de diversos estudos indicarem um aumento da abundância de *Lactobacillus spp.* na microbiota de indivíduos com PEA a suplementação com estirpes específicas como *L. reuteri* demonstrou efeitos benéficos ao nível comportamental e social^{5,9,31,4160}. Estes resultados paradoxais podem ser explicados pela diversidade funcional entre estirpes do mesmo género: o aumento observado em PEA pode envolver variantes menos eficazes ou metabolicamente comprometidas, enquanto os probióticos administrados contêm estirpes com propriedades imunomoduladoras e neuroativas específicas. Estudos recentes demonstraram que *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus rhamnosus* apresentaram efeitos distintos sobre o comportamento, inflamação e stress oxidativo num modelo animal de inflamação sistémica, o que reforça a ideia de que os efeitos probióticos são estirpe-dependentes⁶¹. Assim, a abundância de *Lactobacillus spp.* na microbiota nativa não invalida os efeitos terapêuticos da sua suplementação direcionada, sendo essencial considerar a função específica de cada estirpe e não apenas a presença do género bacteriano.

A investigação sobre o uso de probióticos e prebióticos na PEA apresenta resultados variados e, por vezes, contraditórios. Alguns estudos indicam melhorias nos sintomas gastrointestinais e comportamentais, especialmente com probióticos multiestirpe, enquanto outros não evidenciam diferenças estatisticamente significativas em relação ao placebo. As variações metodológicas entre os estudos, incluindo diferenças nas estirpes utilizadas, tamanhos amostrais limitados, curta duração dos tratamentos e heterogeneidade dos participantes, dificultam a interpretação clara dos efeitos clínicos. Dado o panorama atual, a utilização de probióticos e prebióticos na PEA não pode ser recomendada como tratamento padrão para reduzir sintomas gastrointestinais ou comportamentais.

Transplante de Microbiota Fecal

Nos últimos anos, o papel da microbiota intestinal na saúde mental tem vindo a ser cada vez mais reconhecido, impulsionando o estudo acerca de técnicas como o TMF⁶¹.

O TMF corresponde à transferência de bactérias fecais de um doador saudável para um recetor⁶³. Esta terapêutica tem como finalidade modular a microbiota intestinal, através da introdução de bactérias benéficas no trato gastrointestinal⁶⁴. Este procedimento é frequentemente realizado por via endoscópica, enemas ou administração oral⁶⁴.

O primeiro TMF foi usado na China do século IV para o tratamento de doenças como intoxicação alimentar e gastroenterites⁶³. No entanto, atualmente o TMF está aprovado apenas para o tratamento de infeções recorrentes por *Clostridioides difficile*, sendo todas as outras indicações consideradas *off-label*⁶³.

O ensaio clínico de Wan et al. (2024) investigou os efeitos do TMF em crianças com PEA⁶⁵. Os autores não observaram uma diminuição significativa dos sintomas comportamentais atípicos (avaliados pela escala ABC)⁶⁵. No entanto, observaram melhoria no domínio das competências adaptativas a nível de socialização (avaliadas pela escala Vineland-3)⁶⁵. Além disso, o TMF oral demonstrou ser bem tolerado pelas crianças. Ainda assim, foi identificado um efeito placebo relevante, o que reforça a importância de realizar investigações futuras com metodologias rigorosas⁶⁵.

Zhang et al. (2023) revelaram que todos os estudos incluídos na sua revisão sistemática reportaram uma melhoria significativa nos sintomas da PEA após o tratamento com TMF⁶³. Dois estudos prospetivos indicaram que as pontuações na escala ABC e na SRS diminuíram após o tratamento, em comparação com as avaliações iniciais⁶³. Estudos observacionais retrospectivos também sugeriram que o TMF contribuiu para a melhoria dos sintomas da PEA⁶³. Um desses estudos observacionais mostrou redução nas pontuações das escalas CARS e ABC após a intervenção⁶³. Outro estudo observacional encontrou uma diminuição progressiva nas pontuações das escalas ABC e da CARS à medida que o número de TMFs aumentava, com diferenças estatisticamente significativas entre as avaliações pré e pós-tratamento⁶³. Assim, os autores concluíram que o TMF melhora significativamente os sintomas da PEA⁶³.

Na revisão sistemática de Dossaji et al. (2023), os autores referem que o TMF representa uma estratégia terapêutica a ter em consideração na abordagem terapêutica nos indivíduos com PEA⁶⁶. Os estudos incluídos nesta revisão, avaliaram a eficácia do TMF nos sintomas comportamentais através da diferença nas pontuações das escalas ABC e CARS antes e depois do TMF⁶⁶. Os resultados revelaram uma melhoria estatisticamente significativa nas pontuações de ambas as escalas após o

TMF⁶⁶. Além disso, foram observadas melhorias substanciais nos sintomas gastrointestinais em todos os estudos⁶⁶. Assim, os seus resultados sugerem que o TMF poderá representar uma intervenção promissora na redução dos sintomas comportamentais como os gastrointestinais em pacientes pediátricos com PEA.

Na área do TMF, os estudos são consistentemente concordantes em relação ao seu benefício terapêutico nos sintomas da PEA nas crianças, ao contrário dos prebióticos e probióticos. No entanto, os autores dos estudos destacam a necessidade de investigações mais robustas que permitam generalizar estes resultados^{63,65,66}.

Outras Terapias Nutricionais

Embora não existam avanços farmacológicos significativos no tratamento da PEA, a terapia nutricional tem-se destacado como uma abordagem promissora. Para além de colmatar as deficiências nutricionais, frequentemente associadas à elevada seletividade alimentar, esta poderá também contribuir para a melhoria do perfil sintomático da perturbação⁶⁷.

Os ácidos gordos ómega-3 são essenciais para o desenvolvimento e funcionamento neuronal, especialmente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA)⁶⁷. Ambos desempenham um papel crucial não só na redução da neuroinflamação associada à PEA como também no suporte do processamento cognitivo⁶⁷. A suplementação com ácidos gordos, particularmente ómega-3, tem sido estudada devido ao défice de aporte nutricional frequentemente observado em crianças com PEA⁶⁸. Estas apresentam níveis sanguíneos mais baixos de DHA e EPA em comparação com indivíduos neurotípicos⁶⁸. Os estudos sobre suplementação com omega-3 apontam para potenciais benefícios apesar dos resultados pouco consistentes. Na revisão sistemática de Sumra et al. (2025), o DHA demonstrou favorecer o funcionamento do córtex pré-frontal, com melhorias leves a moderadas na memória, atenção e flexibilidade cognitiva, enquanto o EPA mostrou regular respostas emocionais, com redução moderada de impulsividade e agressividade, através da diminuição da neuroinflamação⁶⁷. Estes resultados são apoiados pela revisão sistemática de Siafis et al. (2022), em que a suplementação com ómega-3, originou uma leve melhoria das dificuldades de comunicação social⁶⁹. Adicionalmente, Bozzatello et al. (2024) reforçam o consenso sobre o papel dos ácidos gordos ómega-3 no neurodesenvolvimento, destacando que em oito estudos, quatro demonstraram melhorias ligeiras a moderadas na comunicação social, irritabilidade e comportamentos estereotipados⁷⁰. De acordo com Diaz et al. (2022), embora alguns estudos apontem para leves melhorias na interação social e redução de comportamentos repetitivos, os resultados desta suplementação permanecem inconsistentes⁶⁸.

No que diz respeito aos micronutrientes isolados, a evidência científica é particularmente escassa. Em estudos que incidem sobre intervenções pré-natais, o ácido fólico (400 mcg/dia) emergiu como um suplemento associado a uma redução significativa do risco de PEA⁶⁸. Na revisão sistemática de Diaz et al. (2022), os autores afirmam que em indivíduos já diagnosticados o ácido fólico pode melhorar de forma leve a moderada o discurso inadequado, comportamentos estereotipados e hiperatividade⁶⁸. Esta evidência é corroborada pela revisão sistemática de Bozzatello et al. (2024), na qual foram incluídos dois estudos recentes que testaram a suplementação com ácido fólico em crianças com PEA, tendo ambos revelado melhorias ligeiras a moderadas na comunicação verbal e em aspetos comportamentais⁷⁰.

A vitamina D exerce efeitos neuroprotetores graças à regulação do cálcio neuronal, ação antioxidante, imunomodulação e desintoxicação cerebral¹⁰. Ela aumenta os níveis de glutatona, um antioxidante que protege as células nervosas e melhora a condução neuronal, essencial para o processamento cognitivo¹⁰. Segundo a revisão sistemática de Amadi et al. (2022), a sua suplementação resultou em melhorias significativas no contato visual, atenção e comportamentos estereotipados¹⁰. Diaz et al. (2022) referem que suplementação com vitamina D mostrou efeitos modestos na redução da hiperatividade⁶⁸. No caso da suplementação com vitamina B12, Siafis et al. (2022), revelam que esta agravou de forma moderada a irritabilidade, uma conclusão corroborada com meta-análises prévias sobre os seus possíveis efeitos colaterais comportamentais⁶⁹.

As dietas restritivas, particularmente as de exclusão de glúten e caseína, continuam a ser popularmente adotadas, apesar da sua evidência científica limitada. A maioria dos estudos aponta que os benefícios reportados não diferem significativamente dos grupos de controlo⁶⁸. Acresce ainda o facto de que este tipo de dieta pode causar alterações gastrointestinais adversas, sem demonstrar benefícios claros na sintomatologia ou na funcionalidade percebida pelos cuidadores⁶⁸. Uma outra medida nutricional que tem sido alvo de estudo é a dieta cetogénica. Esta é conhecida pelo seu uso na epilepsia refratária. Esta dieta restringe os hidratos de carbono e fornece corpos cetónicos como fonte alternativa de energia para o sistema nervoso central⁶⁸. Esta alteração metabólica pode melhorar aspetos como a socialização e a diminuição de comportamentos repetitivos, provavelmente devido à redução da inflamação neuronal⁶⁸. Segundo Allan et al. (2024), num estudo em crianças com PEA submetidas a uma dieta cetogénica, verificou-se um aumento da diversidade da microbiota intestinal e da produção de butirato. No mesmo estudo, os pais relataram melhorias significativas no contacto visual, na concentração e na hiperatividade⁷¹. Embora os resultados sejam promissores, o reduzido tamanho amostral limita a generalização das conclusões⁷¹.

Os alimentos ricos em antioxidantes, particularmente polifenóis e flavonoides, têm sido investigados pelo seu potencial terapêutico na PEA¹⁰. O seu mecanismo de ação baseia-se na capacidade de neutralizar radicais livres, combatendo o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e o sistema de defesa antioxidante do organismo¹⁰. Segundo a revisão sistemática de Amadi et al. (2022), verificou-se uma redução significativa nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, acompanhadas por melhorias moderadas a nível comportamental, social e na comunicação, tais como redução da irritabilidade, melhoria da interação social, diminuição de comportamentos estereotipados, melhoria na comunicação verbal e redução de hiperatividade e agressividade¹⁰. Apesar dos resultados encorajadores, o reduzido tamanho da amostra limita a robustez das conclusões obtidas¹⁰.

Deste modo, a terapia nutricional na PEA destaca-se pelo potencial benefício da suplementação com ácidos gordos ômega-3, vitamina D e ácido fólico na melhoria de aspetos comportamentais e sociais apesar dos resultados por vezes inconsistentes. Dietas restritivas como a isenção de glúten e caseína não apresentam benefícios claros, enquanto a dieta cetogénica demonstra efeitos promissores na socialização e sintomatologia comportamental. Além disso, alimentos ricos em antioxidantes parecem reduzir a inflamação e melhorar sintomas comportamentais e sociais, demonstrando a importância da nutrição na abordagem terapêutica da PEA.

Discussão e Conclusões

A relação entre a microbiota intestinal e a PEA tem sido alvo de intensa investigação nos últimos anos, com evidência crescente a sugerir que a disbiose intestinal pode desempenhar um papel significativo na fisiopatologia desta perturbação^{1,2,3}. Os estudos analisados nesta revisão demonstram que indivíduos com PEA apresentam alterações consistentes na composição da microbiota, incluindo um aumento de bactérias como *Clostridium* spp., *Faecalibacterium* spp. e *Lactobacillus* spp., bem como uma diminuição de *Bifidobacterium* spp. e *Akkermansia* spp.^{5,6,7,31,41}. Estas alterações estão associadas a um aumento da permeabilidade intestinal, inflamação sistêmica e produção de metabolitos neuroativos que podem influenciar o desenvolvimento e funcionamento cerebral^{4,9,33}.

A comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, mediada pelo eixo intestino-cérebro, parece ser um fator crítico na modulação de sintomas comportamentais e gastrointestinais na PEA^{9,32,33}. A disbiose intestinal pode contribuir para a neuroinflamação, alterações nos níveis de neurotransmissores (como serotonina, GABA e dopamina) e disfunção na BHE, mecanismos que podem explicar, em parte, as características centrais da PEA^{9,35,42,44}. Além disso, a elevada prevalência de sintomas gastrointestinais nesta população reforça a hipótese de que a microbiota intestinal pode ser um alvo terapêutico promissor^{3,28,29}.

Assim, a evidência atual sustenta a hipótese de que a microbiota intestinal desempenha um papel relevante na PEA, influenciando não apenas os sintomas gastrointestinais, mas também as manifestações comportamentais e cognitivas através do eixo intestino-cérebro. A disbiose, a inflamação sistêmica e a alteração na produção de neurotransmissores parecem ser mecanismos-chave nesta relação.

No que diz respeito às estratégias de modulação da microbiota, os probióticos e prebióticos têm sido alvo de estudo, mas os resultados permanecem inconsistentes^{54,55,56,57}. Alguns estudos sugerem melhorias nos sintomas gastrointestinais e, em menor grau, nos comportamentais, especialmente quando utilizadas formulações multiestirpe^{57,58,59}. No entanto, a heterogeneidade metodológica, a diversidade de estirpes utilizadas e a variabilidade na resposta individual limitam a generalização destes achados^{56,57}.

O TMF emerge como uma abordagem mais promissora, com estudos a reportarem melhorias significativas tanto nos sintomas gastrointestinais como nos comportamentais^{63,65,66}. Apesar disso, é apontada a necessidade de investigações mais robustas que permitam generalizar estes resultados^{63,65,66}.

Além disso, outras intervenções nutricionais, como a suplementação com ácidos gordos ômega-3, ácido fólico, vitamina D e antioxidantes, têm demonstrado benefícios modestos em alguns domínios da PEA^{10,67,68,69,70}, enquanto dietas restritivas (como a isenção de glúten e caseína) carecem de evidência sólida⁶⁸. A dieta cetogénica, por outro lado, apresenta resultados preliminares encorajadores, mas ainda são necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia⁷¹.

Em síntese, a modulação da microbiota intestinal constitui uma área terapêutica emergente no tratamento da PEA, com potenciais benefícios tanto nos sintomas gastrointestinais quanto nos comportamentais. Contudo, a heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis limita a generalização dos resultados. Assim, recomenda-se a realização de estudos com poder estatístico adequado, nomeadamente, ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, utilizando instrumentos de avaliação padronizados para uma análise dos diferentes domínios da PEA.

Face à evidência atualmente disponível e à análise desenvolvida ao longo deste trabalho, conclui-se que, até que haja dados mais robustos sobre a eficácia das estratégias de modulação da microbiota intestinal, a abordagem terapêutica mais adequada permanece aquela que assenta num modelo multidisciplinar, integrando intervenções comportamentais, farmacológicas e nutricionais.

Apêndice

Classificação de <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i>	
Nível de Evidência	Tipo e qualidade do estudo
1 a	Revisão sistemática/ Meta-análise de ensaios clínicos randomizados
1 b	Ensaio clínico randomizado individual com Intervalo de confiança estreito
2 a	Revisões sistemáticas de estudos de Coorte
2b	Estudo de coorte
2c	Outcomes research/Estudos ecológicos
3 a	Revisões sistemáticas de estudos de caso-controle
3 b	Estudo individual de caso-controle
4	Série de casos (e estudos de Coorte e de caso-controle de baixa qualidade)
5	Opinião de peritos

Tabela I - Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

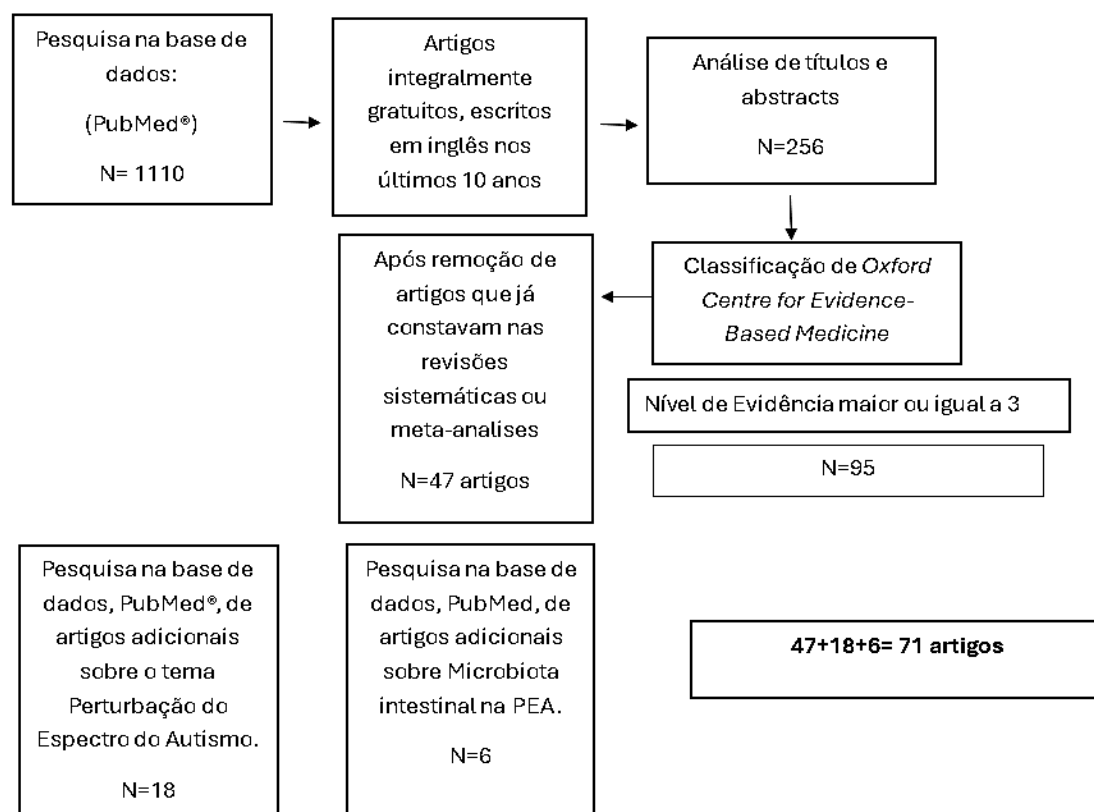


Figura 1 - Fluxograma demonstrativo da seleção de artigos

Bibliografia

1. Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(2):111-121. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00363-8.
2. Lordan R. Autism spectrum disorders: Diagnosis and treatment. NCBI Bookshelf. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573609/>. Consultado a 2025/07/18.
3. Liu F, Li J, Wu F, et al. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):43. doi: 10.1038/s41398-019-0389-6.
4. Almeida C, Oliveira R, Soares R, et al. Influence of gut microbiota dysbiosis on brain function: a systematic review. *Porto Biomed J*. 2020;5(2):1-8. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000059.
5. Xu M, Xu X, Li J, et al. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019;10:473. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00473.
6. Yang C, Xiao H, Zhu H, et al. Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children. *Biosci Trends*. 2024;18(3):233-249. doi: 10.5582/bst.2024.01123.
7. Lin P, Zhang Q, Sun J, et al. A comparison between children and adolescents with autism spectrum disorders and healthy controls in biomedical factors, trace elements, and microbiota biomarkers: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;14:1318637. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1318637.
8. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. The Role of Gut Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):408. doi: 10.3390/medicina55080408.
9. Al-Ayadhi L, Zayed N, Bhat RS, et al. The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathog*. 2021;13(1):54. doi: 10.1186/s13099-021-00448-y.
10. Amadi CN, Orish CN, Frazzoli C, et al. Dietary interventions for autism spectrum disorder: An updated systematic review of human studies. *Psychiatriki*. 2022;33(3):228-242. doi: 10.22365/jpsych.2022.073.
11. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, et al. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):299. doi: 10.1186/s12888-020-02654-5.

12. Sharma SR, Tarazi FI, Gonda X. Autism spectrum disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther.* 2018;190:91-104. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.007.
13. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
14. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, et al. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neurosci Bull.* 2017;33(2):183-193. doi: 10.1007/s12264-017-0100-y.
15. Sauer AK, Stanton JE, Hans S, et al. Autism spectrum disorders: Etiology and pathology. In: Grabrucker AM, ed. *Autism Spectrum Disorders.* Exon Publications; 2021. doi: 10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiolog.
16. Park HS, Yi SY, Hong SB. Effects of sulforaphane on ABC and SRS scales in patients with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Brain Dev.* 2019;41(10):876-882. doi: 10.1016/j.braindev.2019.07.003
17. Arias AA, Rea MM, Adler EJ, et al. Utilizing the Child Behavior Checklist (CBCL) as an Autism Spectrum Disorder Preliminary Screener and Outcome Measure for the PEERS® Intervention for Autistic Adolescents. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(5):2061-2074. doi: 10.1007/s10803-021-05103-8.
18. Brown KA, Parikh S, Patel DR. Understanding basic concepts of developmental diagnosis in children. *Transl Pediatr.* 2020;9(Suppl 1):S9-S22. doi: 10.21037/tp.2019.11.04.
19. Kawabe K, Kondo S, Matsumoto M, et al. Developmental quotient to estimate intelligence in autism spectrum disorder. *Pediatr Int.* 2016;58(10):963-966. doi: 10.1111/ped.12969
20. Zhang CY, Vande Voort JL, Yuruk D, et al. A Characterization of the Clinical Global Impression Scale Thresholds in the Treatment of Adolescent Depression Across Multiple Rating Scales. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2022;32(5):278-287. doi: 10.1089/cap.2021.0111.
21. Clinch S, Hudgens S, Gibbons E, et al. Quantitative and qualitative exploration of meaningful change on the Vineland Adaptive Behavior Scales (Vineland™-II) in children and adolescents with autism without intellectual disability following participation in a clinical trial. *J Autism Dev Disord.* 2023;53(12):4567-4579. doi: 10.1007/s10803-023-06133-1.
22. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(3):15-28. doi: 10.5409/wjcp.v10.i3.15.
23. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: Prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(10):726-733. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00726.x.

24. Rasga C, Santos JX, Café C, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in the Centro Region of Portugal: A population based study of school age children within the ASDEU project. *Front Psychiatry*. 2023;14:1234567. doi: 10.3389/fpsy.2023.1234567.
25. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):112. doi: 10.1186/s13052-022-01310-w.
26. Beopoulos A, Géa M, Fasano A, et al. Autism spectrum disorders pathogenesis: Toward a comprehensive model based on neuroanatomic and neurodevelopment considerations. *Front Neurosci*. 2022;16:988735. doi: 10.3389/fnins.2022.988735.
27. DeFilippis M, Wagner KD. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(2):18-41. doi: 10.1007/s40263-016-0375-y.
28. Lasheras I, Real-López M, Santabárbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;99(2):102-110. doi: 10.1016/j.anpede.2023.07.003.
29. Leader G, Abberton C, Cunningham S, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A systematic review. *Nutrients*. 2022;14(7):1478. doi: 10.3390/nu14071478.
30. Valenzuela-Zamora AF, Ramírez-Valenzuela DG, Ramos-Jiménez A. Food Selectivity and Its Implications Associated with Gastrointestinal Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders. *Nutrients*. 2022;14(13):2660. doi: 10.3390/nu14132660.
31. Caputi V, Hill L, Figueiredo M, et al. Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies. *Front Neurosci*. 2024;18:1341656. doi: 10.3389/fnins.2024.1341656.
32. Garzone S, Charitos IA, Mandorino M, et al. Can We Modulate Our Second Brain and Its Metabolites to Change Our Mood? A Systematic Review on Efficacy, Mechanisms, and Future Directions of "Psychobiotics". *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):1972. doi: 10.3390/ijms26051972.
33. Socła K, Doboszevska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
34. Ho LKH, Tong VJW, Syn N, et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathog*. 2020;12:6. doi: 10.1186/s13099-020-0346-1.

35. Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic acid induces gliosis and neuro-inflammation through modulation of PTEN/AKT pathway in autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2019;9:8824. doi: 10.1038/s41598-019-45255-4.
36. Gao J, Zou J, Yang L, et al. Alteration of peripheral cortisol and autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13:928188. doi: 10.3389/fpsyt.2022.928188.
37. Spratt EG, Nicholas JS, Brady KT, et al. Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(1):75-81. doi: 10.1007/s10803-011-1214-0.
38. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(6):919-929. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.004.
39. Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16660. doi: 10.3390/ijms242316660.
40. Kortenienmi J, Karlsson L, Aatsinki A. Systematic Review: Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2024;22(2):242-251. doi: 10.1176/appi.focus.24022008.
41. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(3):792. doi: 10.3390/nu12030792.
42. Zuffa S, Schimmel P, Gonzalez-Santana A, et al. Early-life differences in the gut microbiota composition and functionality of infants at elevated likelihood of developing autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):257. doi: 10.1038/s41398-023-02556-6.
43. Luna RA, Oezguen N, Balderas M, et al. Distinct microbiome-Neuroimmune signatures correlate with functional abdominal pain in children with autism Spectrum disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):218-230. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008.
44. Xiao L, Yan J, Yang T, et al. Fecal microbiome transplantation from children with autism spectrum disorder modulates tryptophan and serotonergic synapse metabolism and induces altered behaviors in germ-free mice. *mSystems.* 2021;6(2):e01343-20. doi: 10.1128/mSystems.01343-20.
45. Zürcher NR, Walsh EC, Phillips RD, et al. A simultaneous [11C]raclopride positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging investigation of striatal dopamine binding in autism. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):33. doi: 10.1038/s41398-020-01170-0.
46. Bermudez-Martin P, Becker JAJ, Caramello N, et al. The microbial metabolite p-cresol induces autistic-like behaviors in mice by remodeling the gut microbiota. *Microbiome.* 2021;9(1):157. doi: 10.1186/s40168-021-01103-z.

47. Lou M, Cao A, Jin C, et al. Deviated and early unsustainable stunted development of gut microbiota in children with autism spectrum disorder. *Gut*. 2022;71(8):1588-1599. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325115.
48. Tran SM, Mohajeri MH. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients*. 2021;13(3):732. doi: 10.3390/nu13030732.
49. Tomova A, Soltys K, Kemenyova P, et al. The influence of food intake specificity in children with autism on gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2797. doi: 10.3390/ijms21082797.
50. Sharma R, Gupta D, Mehrotra R, et al. Psychobiotics: The next-generation probiotics for the brain. *Curr Microbiol*. 2021;78(4):449-463. doi: 10.1007/s00284-020-02289-5.
51. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021
52. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
53. Palmer JK, van der Pols JC, Sullivan KA, Staudacher HM, Byrne R. A double-blind randomised controlled trial of prebiotic supplementation in children with autism: effects on parental quality of life, child behaviour, gastrointestinal symptoms, and the microbiome. *J Autism Dev Disord*. 2025;55(3):775–788. doi: 10.1007/s10803-024-06239-z
54. Rahim F, Toguzbaeva K, Qasim NH, Dzhusupov KO, Zhumagaliuly A, Khozhamkul R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for patients with autism spectrum disorder: a meta-analysis and umbrella review. *Front Nutr*. 2023;10:1294089. doi: 10.3389/fnut.2023.1294089
55. Zeng P, Zhang CZ, Fan ZX, Yang CJ, Cai WY, Huang YF, et al. Effect of probiotics on children with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):120. doi: 10.1186/s13052-024-01692-z
56. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):129. doi: 10.3390/medicina55050129
57. Lee JC, Chen CM, Sun CK, Tsai IT, Cheng YS, Chiu HJ, et al. The therapeutic effects of probiotics on core and associated behavioral symptoms of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2024;18(1):161. doi: 10.1186/s13034-024-00848-3

58. Patel M, Atluri LM, Gonzalez NA, Sakhamuri N, Athiyaman S, Randhi B, et al. A systematic review of mixed studies exploring the effects of probiotics on gut-microbiome to modulate therapy in children with autism spectrum disorder. *Cureus*. 2022;14(12):e32313. doi: 10.7759/cureus.32313
59. Khanna HN, Roy S, Shaikh A, Chhabra R, Uddin A. Impact of probiotic supplements on behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a randomised controlled trial. *BMJ Paediatr Open*. 2025;9(1):e003045. doi: 10.1136/bmjpo-2024-003045
60. Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, Uljarević M, Waters JL, Sabatini A, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: a pilot double-blind randomized placebo-controlled trial. *Cell Host Microbe*. 2024;32(1):106–116.e6. doi: 10.1016/j.chom.2023.11.021
61. Michels M, Jesus GFA, Abatti MR, Córneo E, Cucker L, Borges HM, et al. Effects of different probiotic strains *B. lactis*, *L. rhamnosus* and *L. reuteri* on brain-intestinal axis immunomodulation in an endotoxin-induced inflammation. *Mol Neurobiol*. 2022;59(8):5168–5178. doi: 10.1007/s12035-022-02906-3
62. He X, Liu W, Tang F, Chen X, Song G. Effects of probiotics on autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*. 2023;15(6):1415. doi: 10.3390/nu15061415
63. Zhang J, Zhu G, Wan L, Liang Y, Liu X, Yan H, et al. Effect of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1123658. doi: 10.3389/fpsy.2023.1123658
64. 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):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7
65. Wan L, Wang H, Liang Y, Zhang X, Yao X, Zhu G, et al. Effect of oral faecal microbiota transplantation intervention for children with autism spectrum disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Transl Med*. 2024;14(9):e70006. doi: 10.1002/ctm2.70006
66. Dossaji Z, Khattak A, Tun KM, Hsu M, Batra K, Hong AS. Efficacy of fecal microbiota transplant on behavioral and gastrointestinal symptoms in pediatric autism: a systematic review. *Microorganisms*. 2023;11(3):806. doi: 10.3390/microorganisms11030806
67. Sumra B, Kocherry C, Shamim H, Jhakri K, Al-Shudifat M, Mohammed L. Impact of omega-3 fatty acids on cognitive outcomes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Cureus*. 2025;17(3):e80291. doi: 10.7759/cureus.80291

68. Díaz Vargas D, Leonario Rodríguez M. Effectiveness of nutritional interventions on behavioral symptomatology of autism spectrum disorder: a systematic review. *Nutr Hosp.* 2022;39(6):1378–1388. doi: 10.20960/nh.04155
69. Siafis S, Çıray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Autism.* 2022;13(1):10. doi: 10.1186/s13229-022-00488-4
70. Bozzatello P, Novelli R, Montemagni C, Rocca P, Bellino S. Nutraceuticals in psychiatric disorders: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4824. doi: 10.3390/ijms25094824
71. Allan NP, Yamamoto BY, Kunihiro BP, Nunokawa CKL, Rubas NC, Wells RK, et al. Ketogenic diet induced shifts in the gut microbiome associate with changes to inflammatory cytokines and brain-related miRNAs in children with autism spectrum disorder. *Nutrients.* 2024;16(10):1401. doi: 10.3390/nu16101401

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

