

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

SCHIRLENE SHEILA DANTAS DE AZEVEDO

**ABORDAGEM NUTRICIONAL COM DIETAS DE
RESTRIÇÃO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
uma investigação dos últimos dez anos**

Cuité - PB

2022

SCHIRLENE SHEILA DANTAS DE AZEVEDO

**ABORDAGEM NUTRICIONAL COM DIETAS DE RESTRIÇÃO NO TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA: uma investigação dos últimos dez anos.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Materno Infantil.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo

Coorientadora: Nut. Januse Mília Dantas de Araújo

Cuité - PB

2022

A994a Azevedo, Schirlene Sheila Dantas de.

Abordagem nutricional com dietas de restrição no Transtorno do Espectro Autista: uma investigação dos últimos dez anos. / Schirlene Sheila Dantas de Azevedo. - Cuité, 2023.
56 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo; Bela. Januse Millia Dantas de Araújo".

Referências.

1. Segurança alimentar. 2. Hábitos alimentares. 3. Alimentação saudável. 4. Alimento *in natura*. 5. Alimento processado. 6. Segurança alimentar - Paraíba. 7. Segurança alimentar – Cuité – PB. I. Melo, Marília Ferreira Frazão Tavares de. II. Araújo, Januse Millia Dantas de. III. Título.

CDU 616-053.2:616.89(043)

SCHIRLENE SHEILA DANTAS DE AZEVEDO

**ABORDAGEM NUTRICIONAL COM DIETAS DE RESTRIÇÃO NO TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA: uma investigação dos últimos dez anos.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Materno Infantil.

Aprovado em 07 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Nut. Januse Míllia Dantas de Araújo
Universidade Federal de Campina Grande
Coorientadora

Prof. Dra. Nilcimelly Rodrigues Donato
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador

Cuité - PB

2023

*À Deus, meu filho e familiares que
são minha fonte de força e inspiração.*

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por sempre estar ao meu lado em todos os momentos da minha vida. Tenho plena certeza que sem ele os sonhos e planos de criança, os quais foram se perdendo pelas circunstâncias da vida, jamais teriam sido despertados em mim. Com sua permissão todas as coisas foram encaminhadas no seu devido momento, por isso sou imensamente grata.

Ao meu filho, Renan, que desde sua chegada se tornou a minha maior motivação para correr atrás dos meus sonhos, sendo a minha força para seguir em frente sempre. Também à minha mãe, Rosilene, que foi o meu maior ponto de apoio e incentivo, sem o seu apoio a realização desse sonho não seria possível. Essa conquista é de vocês e por vocês.

Aos meus familiares e amigos que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, mesmo em momentos que nem mesmo eu acreditei. Vocês são essenciais em minha vida.

Agradeço também aos amigos que conquistei durante a graduação (Cecília, Januse, Kamylla e Rayme). Vocês foram um presente na minha vida e fizeram com que esses anos na graduação fossem mais leves e divertidos.

Às docentes que foram inspiração para mim durante a graduação (Marília, Melly e Vanessa). Vocês são exemplos de profissionais e seres humanos. Obrigada por me fazerem querer ser uma profissional melhor e mais humana.

Gratidão!

*“Faça o teu melhor, na condição que você tem,
enquanto você não tem condições melhores, para
fazer melhor ainda!”*

(Mário Sérgio Cortella)

AZEVEDO, S. S. D. **Abordagem nutricional com dietas de restrição no transtorno do espectro autista: uma investigação dos últimos dez anos.** 2022. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2022.

RESUMO

A abordagem nutricional com dietas de restrição apresenta-se como uma alternativa no tratamento complementar de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA), apesar das evidências que sustentam o seu uso ainda serem escassas e limitadas. Nesta perspectiva, o objetivo desta revisão integrativa foi investigar, na literatura dos últimos dez anos, a eficácia da abordagem nutricional com dietas de restrição no tratamento de crianças com transtorno do espectro autista. A coleta dos estudos incluídos na presente revisão ocorreu através de pesquisa eletrônica online nas plataformas de busca PubMed, SciELO, Medline, Lilacs e Google Acadêmico, com intuito de realizar a coleta de artigos científicos nacionais e internacionais publicados entre 2012 a 2022. Os descritores usados para a pesquisa foram autism, autism spectrum disorder, restrictive diet, gluten-free, casein e soy, e suas respectivas traduções para o português e espanhol. Foram incluídos nove estudos, os quais obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão propostos. Grande parte desses estudos se concentrou na investigação da eficácia da Dieta sem Glúten e sem Caseína (SGSC), porém observou-se uma heterogeneidade nas intervenções utilizadas. Apesar de alguns estudos apontarem resultados positivos no uso dessa abordagem, não foi possível estabelecer a eficácia da mesma no tratamento de crianças com TEA, tendo em vista que os mesmos apresentam muitas limitações metodológicas. Portanto, são necessárias mais pesquisas de alta qualidade, com amostras maiores, maior tempo de intervenção e que façam rastreamento da presença de doença celíaca e alergias alimentares nos participantes.

Palavras chave: Autismo; Dieta restritiva; Dieta sem glúten e sem caseína; Revisão integrativa.

ABSTRACT

The nutritional approach with restriction diets is presented as an alternative in the complementary treatment of children and adolescents with Autistic Spectrum Disorder (ASD), although the evidence supporting its use is still scarce and limited. In this perspective, the objective of this integrative review was to investigate, in the literature of the last ten years, the effectiveness of the nutritional approach with restriction diets in the treatment of children with autism spectrum disorder. The collection of studies included in this review took place through online electronic research on PubMed, SciELO, Medline, Lilacs and Google Scholar search platforms, with the aim of collecting national and international scientific articles published between 2012 and 2022. The terms used for the research were autism, autism spectrum disorder, restrictive diet, gluten-free, casein and soy, and their respective translations into Portuguese and Spanish. Nine studies were included, which met the proposed inclusion and exclusion criteria. Most of these studies focused on investigating the effectiveness of the Gluten-Free and Casein-Free Diet (SGSC), but there was heterogeneity in the interventions used. Although some studies indicate positive results in the use of this approach, it was not possible to establish its effectiveness in the treatment of ASD, considering that they have many limitations regarding their methodology. Therefore, more high-quality studies are needed, with larger samples, longer intervention time and tracking the presence of celiac disease and food allergies in participants.

Keywords: Autism; Restrictive diet; Gluten-free and casein-free diet; Integrative review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção de estudos para a revisão integrativa 10

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Distribuição dos estudos selecionados	25
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira Hematoencefálica
CES	Centro de Educação e Saúde
DC	Dieta Celíaca
DSG	Dieta sem Glúten
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FDA	Food and Drug Administration
NK	Células Natural Killer
SCD	Dieta de Carboidratos Específicos
SGSC	Sem Glúten e Sem Caseína
SGSCSS	Sem Glúten, Sem Caseína e Sem Soja
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVO.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	17
3.2 PROBLEMAS ALIMENTARES E NUTRICIONAIS NO TEA.....	20
3.3 SINTOMAS GASTROINTESTINAIS NO TEA	21
3.4 ABORDAGENS NUTRICIONAIS COM DIETAS DE RESTRIÇÃO NO TEA	22
3.4.1 Dieta Cetogênica	23
3.4.2 Dieta de Carboidratos Específicos	25
3.4.3 Dieta sem Glúten e sem Caseína (SGSC).....	26
4 METODOLOGIA.....	30
4.1 TIPO DE PESQUISA	30
4.2 BUSCA DE DADOS	30
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	30
4.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Austista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que refere-se a um conjunto de condições caracterizadas por comprometimento na comunicação, interação social e linguagem, além de uma série restrita de interesses e movimentos estereotipados (CASTRO, 2020). No tocante à alimentação, é comum notar, em indivíduos com TEA, comportamentos restritivos e seletivos, de forma especial em crianças, as quais apresentam um maior grau de seletividade e resistência na inclusão de novos alimentos (CARVALHO, et al., 2012).

A prevalência do TEA vem apresentando crescimento global. De acordo com estudos científicos publicados nas últimas décadas, este aumento pode ser explicado por diversos fatores como, por exemplo, a conscientização sobre o assunto e o progresso na identificação e definição de casos. Estima-se que no mundo uma em cada cem crianças tenham TEA, sendo esse um valor médio e que varia significativamente entre os estudos (OMS, 2022; ZEIDAN, et al, 2022).

O aumento na prevalência do autismo intensificou a busca por intervenções que possam ser mais eficazes no manejo de crianças e jovens com tal distúrbio (FAMITAFRESHI; KARIMIAN, 2018). Atualmente, as práticas baseadas em evidências para crianças com TEA dependem, principalmente, de intervenções comportamentais que visam tratar os principais sintomas da condição, enquanto o papel dos tratamentos farmacológicos é, sobretudo, abordar condições comórbidas associadas ao TEA e que aumentam com a idade (AISHWORIYA et al. 2022). Devido às limitações na eficácia dos tratamentos disponíveis para o TEA, muitas famílias buscam métodos alternativos, os quais, muitas vezes, são implementados sem o acompanhamento de um profissional especializado (OWEN-SMITH, et al., 2015).

Nesse contexto, as terapias dietéticas, em especial as dietas de restrição, onde um ou mais nutrientes são eliminados da alimentação, apresentam-se como uma dessas alternativas de tratamento complementar para crianças e adultos com TEA (NIKOLOV, 2009). Isso se deve ao fato de que vários estudos associam comportamentos desadaptativos, presentes no autismo, com disfunções gastrointestinais, bactérias intestinais, inflamação intestinal e colite (GORRINDO, 2012).

No tocante à função intestinal, sugere-se que a permeabilidade intestinal prejudicada ocasiona uma absorção anormal de glúten e caseína na forma de peptídeos opióides, os quais causam um agravamento do comportamento desadaptativo, decorrente do seu efeito semelhante

à morfina, no cérebro (WHITELEY, et al., 1999; REICHEL; KNIVSBERG, 2003). Apesar de alguns estudos não terem encontrado relação entre sintomas e/ou distúrbios gastrointestinais com o TEA, uma metanálise publicada, posteriormente, indicou que a prevalência desses sintomas é maior entre crianças com TEA em comparação com crianças neurotípicas (IBRAHIM, 2009; MOURIDSEN, et al., 2010; MCELHANON *et al.* 2014).

Considerando o crescente número de casos e a busca de novas alternativas de tratamentos que tragam melhoria na qualidade de vida de crianças com TEA, o presente trabalho visou abordar a problemática sobre a eficácia da abordagem nutricional com dietas de restrição e como a mesma pode influenciar o tratamento de crianças com transtorno do espectro autista. Justificando-se pela importância de fornecer embasamento científico, atualizado, para profissionais que trabalham com este público, a fim de que os mesmos possam orientar o uso dessa abordagem com maior segurança.

Nesse sentido, o objetivo desta revisão é investigar, na literatura dos últimos dez anos, a eficácia da abordagem nutricional com dietas de restrição no tratamento de crianças com transtorno do espectro autista.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar, na literatura dos últimos dez anos, a eficácia da abordagem nutricional com dietas de restrição no tratamento de crianças com transtorno do espectro autista.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar trabalhos com ensaios clínicos/randomizados em humanos;
- ✓ Elencar as principais abordagens nutricionais com dietas de restrição referidas na literatura científica;
- ✓ Descrever os mecanismos que justificam o emprego de dietas de restrição no tratamento do autismo;
- ✓ Identificar possíveis efeitos adversos dessas abordagens.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), conhecido também como autismo, é um transtorno complexo do neurodesenvolvimento definido por déficits na comunicação social e padrões de comportamento restritos e repetitivos (APA, 2014). A palavra autismo deriva do grego “autós”, que significa “de si mesmo”, e traduz um estado de espírito ou uma orientação, ou seja, designa uma pessoa reclusa em si mesma (MARQUES, 2000).

O termo “autismo” foi inserido na literatura pelo psiquiatra Plouller, no ano de 1906, durante seus estudos sobre o processo de pensamento de pacientes diagnosticados com demência precoce, porém o mesmo só foi difundido por volta de 1911, pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, o qual apontou a perda de contato com a realidade como sendo o resultado de uma grande dificuldade na comunicação do indivíduo (VARELA; MACHADO, 2016).

Contudo, o TEA foi descrito pela primeira vez apenas em 1943, por Leo Kanner, psiquiatra austríaco, em seu artigo intitulado “Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo”. Este artigo foi elaborado com base nas observações feitas sobre quinze crianças, de até onze anos de idade, nas quais observou-se características em comum como incapacidade de relacionamento interpessoal, distúrbios de linguagem e preocupação excessiva pelo imutável. O mesmo denominou de autismo infantil precoce, esse conjunto de características que observou em seu estudo (KANNER, 1943). O referido estudo foi um marco na história da psicopatologia do autismo, pois a partir dele o mesmo passou a ser visto como um quadro que apresentava sintomatologias próprias, e não mais apenas como um sintoma da esquizofrenia (LIMA, 2014).

Com o lançamento do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os transtornos Globais do Desenvolvimento, no qual eram incluídos o Autismo, o Transtorno Desintegrativo da Infância e as Síndromes de Asperger e Rett, foram reunidos em um diagnóstico único: Transtorno do Espectro Autista. O termo foi criado para descrever o conjunto crônico de mudanças comportamentais, que se inicia na infância e varia em distintos momentos do desenvolvimento (ARAÚJO; NETO, 2014; APA, 2014).

Em tempos passados, as crianças diagnosticadas com TEA eram apontadas como intratáveis, já que seu quadro clínico variado e seus diferentes graus de gravidade, eram ainda pouco conhecidos e estudados (SANTOS, 2009). Nos dias atuais as crianças com TEA que recebem tratamento psicoterápico e medicamentoso adequado, têm a possibilidade de

desenvolver suas capacidades, ainda que em ritmo diverso de outras crianças da mesma faixa etária (SALTER; BEAMISH; DAVIES, 2016).

Apesar de já terem se passado mais de 70 anos das primeiras publicações sobre o autismo e de haver indícios de que sua origem esteja ligada à anormalidade nas múltiplas regiões do cérebro, as quais podem ser genéticas ou não, a sua etiologia ainda é uma incógnita (SILVA et al, 2019). Alguns estudos sugerem que existe uma série de fatores que podem levar a ocorrência desse distúrbio como, por exemplo, fatores genéticos e ambientais, e que os sintomas presentes podem afetar a vida social das crianças, já que os mesmos podem ocasionar retardo mental, ou até mesmo um rendimento intelectual acima da média (DIAS et al., 2018).

Segundo Fada, *et al.* (2016), os estudos da etiologia do TEA giram em torno dos seguintes paradigmas: Paradigma Genético-Biológico, Paradigma Relacional, Paradigma Ambiental e Paradigma da Neurodiversidade. Sendo esta divisão utilizada para facilitar a compreensão da etiologia, dentro do cenário do TEA.

Os sintomas do TEA variam de forma expressiva e não há padrão determinado para sua manifestação, o que dificulta bastante o diagnóstico precoce, sendo necessário o desenvolvimento de mais pesquisas para que essas lacunas sejam preenchidas. Dentro da variedade de sinais e sintomas existentes as mais comumente observadas são a ausência de fala, déficit de atenção, interesses restritivos, dificuldade em manter contato visual, necessidade de manter rotinas imutáveis, com resistência em enfrentar mudanças, movimentos estereotipados, fala ecológica e respostas incomuns e descontextualizadas do foco do diálogo. Por outro lado, os autistas podem apresentar altas habilidades em áreas específicas (CUNHA, 2014; TELES; CRUZ, 2018). Outros sintomas como autoagressividade e comportamentos ritualísticos são descritos como complementares aos citados anteriormente (WATANABE et al, 2018).

Na vida adulta os indivíduos com autismo apresentam maior vulnerabilidade a problemas de saúde mental, autolesão e suicídio (VIANA; FURTADO; VIEIRA, 2020). Apesar disso, ainda existem poucas opções de tratamentos direcionados a esses problemas específicos (AISHWORIYA *et al.* 2022). Ademais, dificuldades de acesso ao tratamento adequado e apoio familiar e profissional são os principais fatores que influenciam o agravamento desse quadro (CAMM - CROSBIE et al, 2018).

O diagnóstico do TEA é complexo e de difícil conclusão, podendo ser efetuado através de investigação e observação clínica comportamental. O DSM-5 traz três situações principais de diagnóstico, estando as mesmas associadas à interação social, utilização inadequada e dificuldades na comunicação da linguagem, além do comportamento e interesses padronizados

e repetitivos. Por se tratar de um distúrbio complexo, pode haver diagnósticos que abarquem quadros de sinais e sintomas comportamentais diferentes dos habitualmente observados (MERLLETI, 2018).

Exames como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada também podem ser empregados na avaliação neurológica do encéfalo de crianças com TEA, contribuindo para um melhor entendimento das relações entre o encéfalo e o comportamento durante o desenvolvimento infantil normal e anormal dessas crianças (ZUCHETTO; MIRANDA, 2011).

As intervenções terapêuticas no autismo estão diretamente ligadas ao diagnóstico precoce. Quando a criança começa a receber acompanhamento e tratamentos adequados precocemente, os comportamentos que o quadro pode desencadear são minimizados, reduzindo assim as dificuldades com relação à convivência social e o seu desenvolvimento intelectual (CASTANHA, 2016).

Nos últimos anos, muitos tipos diferentes de tratamentos para crianças e adolescentes com TEA foram desenvolvidos e investigados, dentre eles estão as intervenções cognitivas e/ou comportamentais, nas quais se enquadram o programa TEACCH, desenvolvido por Lord e Schopler e o modelo LEAP, intervenções psicossociais realizadas por pessoas não especialistas (pais, cuidadores, professores, colegas e professores) e as intervenções baseadas em tecnologia, que compreende a utilização de dispositivos de falas ou robôs e aplicativos de software para aprimorar um conjunto mais amplo de habilidades, incluindo habilidades sociais, emocionais, cognitivas e acadêmicas (BEGUM; SERNA; YANCO, 2016; ODOM, 2014).

Além dos tratamentos cognitivos e comportamentais, diversos medicamentos e tratamentos alternativos foram desenvolvidos e testados no manejo de indivíduos com TEA (WONG, 2015). Houve um aumento significativo no uso de medicamentos para tratar problemas comportamentais em crianças e jovens com TEA. A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) aprovou o uso de medicamentos antipsicóticos como, por exemplo, o aripiprazol e a risperidona, para o tratamento de sintomas como irritabilidade/agressividade e comportamentos repetitivos em crianças e adolescentes com TEA (JOBSKI, 2017).

Tratamentos complementares e alternativos também são frequentemente utilizados para tratar problemas comportamentais como irritabilidade, agressividade e hiperatividade (OMS, 2019). Estes abrangem dietas (por exemplo, dieta sem glúten e sem caseína - SGSC e dieta cetogênica), suplementos nutricionais, medicina alternativa tradicional, como a acupuntura, exercícios e terapias corporais (HÖFER; HOFFMANN; BACHMANN, 2017).

3.2 PROBLEMAS ALIMENTARES E NUTRICIONAIS NO TEA

Problemas alimentares e nutricionais são frequentemente observados em crianças e adolescentes com TEA e representam um ponto de preocupação para famílias que precisam lidar com esse desafio (BARNHILL et al. 2016). Vale ressaltar que estes problemas, nos quais a seletividade alimentar se inclui, não são utilizados para diagnosticar o autismo, visto que não são exclusivos deste distúrbio, porém os mesmos são mais prevalentes em crianças com TEA do que em crianças típicas (LEDFORD; GAST, 2013).

Em uma meta-análise, publicada no ano de 2013, muitos problemas nutricionais foram relatados em crianças com TEA, ao contrário do observado em seus pares. Na época, estimou-se que a prevalência desses problemas em crianças com TEA fosse de 46-89% (SHARP, 2013).

Desde as primeiras publicações de Kanner (1971), sobre o autismo, os problemas alimentares são mencionados como característica desta perturbação, e mesmo não sendo uma característica diagnóstica, como já citado, os profissionais de saúde e o DSM-5 tem dado atenção especial ao tema, como uma comorbidade frequente e um foco de tratamento (SCHRECK, 2006).

São problemas nutricionais comuns no TEA: seletividade alimentar, ingestão alimentar insuficiente, rejeição alimentar, preferência por alimentos de sabor específico, pica (transtorno alimentar caracterizado pela ingestão de substâncias que não são alimentos), irregularidades nos horários das refeições, distúrbios motores e orais e os problemas de mastigação (SHARP, 2013; NORIEGA, 2014; BARNHILL, *et al.*, 2016;). Outras situações também comuns como intolerâncias alimentares e problemas comportamentais, como obsessão por detalhes, medo de inovação, privação sensorial e propensão a situações difíceis, são apontadas como possíveis causas desses problemas nutricionais (CUMINE; DUNLOP; STEVENSON, 2017) acaba causando prejuízo no estado nutricional, pois a qualidade da dieta das crianças neuroatípicas é inferior à de crianças neurotípicas (BANDINI, 2017).

Além dos problemas nutricionais, diversas respostas imunes descontroladas surgem em indivíduos com autismo, abrangendo aumento de atividade das Células Natural Killer (NK), presença de autoanticorpos direcionados às proteínas cerebrais, e perfis modificados de citocinas, causadoras de aumento de infecções do ouvido médio em crianças (NORIEGA, 2014). Ademais, doenças da pele, como dermatite atópica e eczema, asma, alergias e intolerâncias alimentares também são frequentemente relacionadas ao autismo (LUCARELLI, *et al.*, 1995).

Ademais, as alergias e sensibilidades alimentares também são, frequentemente, observadas em pacientes com TEA, sendo referida na literatura uma alta prevalência de manifestações alérgicas, tanto respiratórias como alimentares, nesses pacientes (GOINES; VAN DE WATER, 2010; ZERBO et al. 2015). As sensibilidades alimentares são conhecidas por ocasionar dor abdominal, náusea, vômito, inchaço, constipação, diarreia, asma, rinite, dor nas articulações e distúrbios cognitivos e emocionais, sintomas estes que causam, conseqüentemente, agravamento dos distúrbios comportamentais, piorando a qualidade de vida dos indivíduos com TEA (MULLIN, 2010).

3.3 SINTOMAS GASTROINTESTINAIS NO TEA

Sintomas gastrointestinais, como constipação, diarreia, dor abdominal, refluxo gastroesofágico e doenças intestinais, são muito comuns em crianças com TEA e sua prevalência, nesse público, varia entre 23% e 70%. Além disso, existe forte correlação entre esses sintomas e a gravidade dos sintomas do autismo (MARTIN; MAYER, 2017; DOENYAS, 2018).

Acredita-se que alterações bidirecionais no eixo microbiota-intestinal-cérebro são responsáveis pela fisiopatologia de vários distúrbios referentes ao cérebro, como, por exemplo, os distúrbios intestinais, autismo, Parkinson e dor crônica, contudo, nenhum mecanismo claro foi identificado (MAYER, 2015).

Estudos que investigaram a microbiota intestinal, em portadores de TEA, apontaram alterações na mucosa e na permeabilidade intestinal, desde o nascimento, o que pode causar complicações na digestão de proteínas e na absorção de nutrientes (FINEGOLD *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2011; LAU *et al.*, 2013; PULLIKAN *et al.*, 2018; ANDREO-MARTÍNEZ *et al.*, 2020). Com isso, a microbiota de crianças autistas não tem um desenvolvimento adequado, levando a problemas como a presença de neurotoxinas no sistema digestivo, facilitando, assim, alterações comportamentais e cognitivas (CUPERTINO, 2018).

A microbiota intestinal e os metabólitos afetam a permeabilidade intestinal, a função imunológica da mucosa, a motilidade e sensibilidade intestinal (MARTIN; MAYER, 2017). Além da liberação de hormônios gastrointestinais e neurotransmissores, as células enteroendócrinas e enterocromafins desempenham papel importante no sistema nervoso entérico (MAYER *et al.*, 2015). Ademais, a microbiota e seus metabólitos são responsáveis por comportamentos induzidos pelo estresse, processos cerebrais, modulação da dor,

comportamentos emocionais e regulação da química cerebral (DINAN; CRYAN, 2012; FOSTER; NEUFELD, 2013; STILLING; DINAN; CRYAN, 2014).

Frequentemente é observado desequilíbrio na composição da microbiota intestinal de indivíduos com TEA. Em função disso, acredita-se que esse desequilíbrio seja um fator influenciador no desenvolvimento de sintomas gastrointestinais (CRYAN; DINAN, 2012). KANG et al. (2017) em um estudo com 18 crianças autistas, submetidas a transplante de microbiota fecal por 8 semanas, evidenciaram que os sintomas gastrointestinais reduziram aproximadamente 80%, além de relatarem redução nos sintomas comportamentais.

Cerca de um terço dos indivíduos com TEA apresentam integridade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica (BHE) afetadas (FIORENTINO *et al.* 2016). Em função da permeabilidade dessas barreiras, microrganismos patogênicos, peptídeos derivados de alimentos que não são totalmente metabolizados e metabólitos bacterianos podem migrar para a corrente sanguínea (MCCONACHIE; DIGGLE, 2007).

Durante o desenvolvimento normal de um feto, o intestino, que inicialmente é totalmente permeável, passa a apresentar junções no final da gravidez, tornando-se menos permeável após o nascimento, processo este conhecido como fechamento do intestino (HANSEN *et al.*, 2016). A barreira intestinal, quando não se encontra totalmente fechada, afeta de forma negativa o desenvolvimento do intestino nos anos seguintes, provocando aumento da permeabilidade intestinal e a síndrome do intestino permeável em indivíduos com TEA (DE MAGISTRIS *et al.*, 2010).

3.4 ABORDAGENS NUTRICIONAIS COM DIETAS DE RESTRIÇÃO NO TEA

A nutrição exerce função importante no tratamento e evolução de crianças com TEA, uma vez que, a partir de intervenções nutricionais adequadas e eficazes, é possível prevenir carências nutricionais, as quais interferem diretamente no desenvolvimento infantil, além de tratar e reduzir sintomas, contribuindo, assim, para melhoria da qualidade de vida das mesmas (CARVALHO et al., 2012; SENNA, 2021).

Apesar da alimentação ser fundamental para o adequado desenvolvimento físico e psicológico de indivíduos com TEA, é relevante destacar que cada criança autista possui especificidades próprias, fazendo-se necessária a implementação de intervenções individualizadas que considerem e respeitem as necessidades particulares de cada uma delas (MOURA; SILVA; LANDIM., 2021).

Uma dieta corriqueira inadequada quali e quantitativamente, muitas vezes, pode acarretar falha no crescimento, desnutrição e desenvolvimento de fome oculta. Em outras palavras, o déficit de um ou mais nutrientes, sem a presença de sinais e sintomas correlacionados, eventualmente, resulta em comprometimento do estado nutricional, impactando negativamente o desenvolvimento infantil (MARANHÃO *et al.*, 2018). Portanto, ofertar uma alimentação nutricionalmente adequada para crianças com TEA, é uma estratégia para reduzir os riscos e agravos decorrentes desse transtorno (KERZNER *et al.*, 2015).

Nos últimos anos, o interesse por intervenções nutricionais voltadas ao tratamento do TEA tem crescido de forma significativa, isso se deve à grande quantidade de evidências envolvendo a microbiota intestinal, não apenas no desenvolvimento e funcionamento normais do sistema nervoso, mas também por ser um possível agente causador ou facilitador em doenças neuropsiquiátricas (KARHU, 2020).

Diversas abordagens nutricionais são utilizadas no tratamento de indivíduos com TEA, porém as mais comumente referidas na literatura clínica e experimental atual são as dietas SGSC, Dieta Cetogênica e a Dieta de Carboidrato Específico (SCD, sigla em inglês), probióticos, ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs - polyunsaturated fatty acids) e suplementos dietéticos (KARHU, 2020).

Apesar de haver muitas controvérsias na literatura quanto à eficácia, critérios de implementação e possíveis efeitos adversos de dietas de eliminação ou restritivas, em especial à dieta SGSC, elas são utilizadas por grande parte dos indivíduos com TEA, com ou sem supervisão clínica, objetivando reduzir ou prevenir os sintomas gastrointestinais e comportamentais (LANGE; HAUSER; REISSMANN, 2015).

3.4.1 Dieta Cetogênica

A Dieta Cetogênica (DC) é uma estratégia onde a alimentação é rica em gordura, suficiente em proteínas e restrita em carboidratos, o que leva o corpo a utilizar o metabolismo da gordura como principal fonte de combustível (AUGUSTIN, 2018). A DC tem sido utilizada há muito tempo como uma alternativa terapêutica para a epilepsia resistente a medicamentos, mas também foi proposta como uma intervenção nutricional para melhora de sintomas comportamentais associados ao TEA (LIU, 2013; RUSKIN, 2013).

Estudos com camundongos BTBR *T + tf/J* (BTBR), que se assemelham ao fenótipo comportamental do TEA, apontam resultados promissores sobre a interação entre DC e TEA,

(RUSKIN; 2013; MEYZA, 2013). Eles indicam que a DC pode ser uma intervenção eficaz para o TEA, pois melhorou consideravelmente a sociabilidade e a comunicação e reduziu os comportamentos estereotipados no modelo de camundongo utilizado. Além disso, também foi observado melhora nos déficits relacionados à formação de mielina, desenvolvimento da substância branca e nas vias de sinalização de neurotransmissores. É relevante salientar que esses estudos dão força à teoria mais recente e unificada sobre a relação entre o cérebro e a microbiota, justificando conexões potenciais no TEA (MYCHASIUK, 2017).

Essa teoria motivou as análises do impacto da DC na microbiota intestinal em modelos de camundongos BTBR. Um desses estudos demonstrou que essa intervenção promoveu a remodelação da microbiota, abrindo a porta para o entendimento de um mecanismo terapêutico no TEA, através do qual a DC pode alterar a composição da microbiota intestinal e, conseqüentemente, melhorar os sintomas neurológicos (NEWELL, 2016). Em outro estudo foi demonstrado, através de microestimulação intracortical de alta resolução, que a DC reverteu vias de excitação e inibição sensório-motoras basais anormais em camundongos BTBR *T + tflJ* 9 (SMITH, 2016).

Os estudos dos efeitos da DC em humanos com TEA são limitados e mostraram resultados mistos semelhantes (KARHU, 2020). Um relato de caso de uma criança de 4 anos mostrou um aumento de aproximadamente 70 pontos no quociente de inteligência, resultado que correlacionou à melhora das funções cognitivas e de linguagem, além de ter sido observado melhorias nas habilidades sociais, controle da agitação e resolução de estereotipias, após o uso da dieta GFCF e DC (HERBERT, 2013). Outro relato de caso de uma menina de 9 anos com autismo clássico e deficiência de adenilosuccinato liase tipo II demonstrou redução de 95% na frequência de crises após a implementação de uma DC (JURECKA, 2014).

Estudos de coortes maiores, demonstraram, a partir do relato dos pais, melhora substancial das convulsões, além de melhorias perceptíveis no aprendizado, comportamento social, fala, cooperação, estereotipia e hiperatividade (EVANGELIOU, 2003; FRYE; SREENIVASULA; ADAMS, 2011). Mais recentemente, em 2018, um estudo com 15 crianças autistas, no qual foi administrada, por três meses, uma dieta cetogênica, sem glúten, e modificada com suplementação de óleo de triglicérides de cadeia média, demonstrou melhorias significativas na interação social e pontuações gerais do Protocolo de Observação para Diagnóstico do Autismo (ADOS). Além disso, os pais das crianças tratadas relataram melhorias nos comportamentos tradicionais de TEA, como contato visual, linguagem, foco e hiperatividade (LEE, 2018). De acordo com Karhu (2020), isso pode significar que múltiplas

intervenções dietéticas em paralelo podem, às vezes, ser mais benéficas em comparação com intervenções individuais.

Apesar dos resultados encorajadores, é importante ressaltar que os estudos, em humanos, envolvendo a DC, apresentam diversas limitações consideráveis como tamanhos de amostras pequenas, dificuldade de adesão à dieta, discrepância entre a duração e a composição da administração da DC e rigidez comportamental em pacientes com TEA, o que leva à falta de palatabilidade e, por consequência, a elevadas taxas de abandono, e déficits nutricionais (NAPOLI, 2014). Além do mais, a DC apresenta seus próprios riscos, nos quais se incluem uma maior propensão à inflamação e disfunção mitocondrial, e efeitos adversos como constipação, refluxo e outras comorbidades (BALLABAN-GIL, 1998).

3.4.1 Dieta de Carboidratos Específicos

A Dieta de Carboidratos Específicos (ou SCD como é conhecida em inglês) é uma dieta restritiva introduzida pela primeira vez na década de 1920 pelo pediatra Sidney Haas para o tratamento de doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (DII) e síndrome do intestino irritável (SII), posteriormente, popularizada por Gotschall, mãe de uma paciente com DII, tratada por Haas (GOTTSCHALL, 2004).

O objetivo da SCD é reduzir os sintomas de má absorção de carboidratos e crescimento da microbiota intestinal patogênica, restringindo a ingestão de carboidratos fermentáveis (ou seja, amido e dissacarídeos, incluindo lactose, maltose e sacarose). Em vez disso, a dieta recomenda monossacarídeos (por exemplo, glicose, frutose, galactose), incluindo frutas, vegetais, mel, certos legumes, nozes, carnes e ovos. Os alimentos restritos incluem amidos, como grãos, batatas, a maioria dos laticínios, açúcar e alimentos processados (KAWICKA; REGULSKA-ILOW, 2013).

O uso de SCD no autismo se justifica em decorrência de estudos que indicam disbiose, bem como digestão e absorção prejudicadas de carboidratos em indivíduos com TEA (WILLIAMS, 2011; WILLIAMS, 2013; STRATI, 2017; KUSHAK, 2017). Acredita-se que essas perturbações da microbiota intestinal colaborem para os sintomas gastrointestinais presentes no TEA e, talvez, também para os sintomas comportamentais. Porém, embora seja uma intervenção amplamente utilizada, com ou sem orientação profissional, existe uma imensa falta de evidências publicadas sobre a eficácia e segurança da mesma em pacientes com TEA. Em uma revisão sistemática, os autores identificaram apenas um relato de caso publicado até o ano de 2020 (KARHU, 2020).

No referido relato de caso os autores analisaram a implementação da SCD para o tratamento de problemas gastrointestinais em um paciente com TEA e Síndrome do X Frágil. A intervenção foi bem aceita e observou-se melhorias nos sintomas gastrointestinais, estado nutricional e domínios comportamentais. Apesar dos achados terem sido considerados promissores, existiu muita preocupação com as deficiências nutricionais que intervenções dietéticas restritivas podem causar, especialmente quando não supervisionada clinicamente ou quando os pacientes apresentam padrões alimentares seletivos e alimentação restrita. Com base nos achados, os autores concluíram que o uso da intervenção com SCD em pacientes com TEA requer mais investigações (BARNHILL, 2020).

3.4.1 Dieta sem Glúten e sem Caseína (SGSC)

As dietas sem glúten envolvem a exclusão dietética desta proteína, uma mistura de proteínas encontradas no trigo e grãos relacionados, como cevada e centeio, bem como em muitos produtos alimentícios processados e pré-embalados (VIEIRA, 2015). As dietas sem glúten são o tratamento de primeira linha para a doença celíaca, mas também ganharam popularidade em casos de sensibilidade ao glúten não celíaca e alergia ao trigo (ARAÚJO, 2011).

Dietas sem caseína concentram-se na sua exclusão dietética, uma proteína encontrada em produtos lácteos, e são implementadas tradicionalmente em pacientes com galactosemia ou alergia ao leite de vaca (DOMENE, 2011).

Essas dietas são frequentemente combinadas para criar um protocolo dietético sem glúten e sem caseína (SGSC) e têm sido utilizadas há vários anos como uma abordagem de tratamento não tradicional para pacientes com TEA (ELDER *et al.*, 2006). Dentre as intervenções com dietas restritivas, a SGSC é a mais amplamente estudada e referida na literatura, além de ser a mais comumente observada na prática clínica de profissionais e de famílias que têm crianças com TEA (PIWOWARCZYK, 2018).

Na década de 1980, foi sugerido pela primeira vez que a ingestão de alimentos contendo glúten e caseína poderia causar sintomas análogos ao autismo, modificando as funções cerebrais (CIÉSLIŃSKA; KOSTYRA; SVELKOUL, 2017). Um estudo que avaliou a relação entre proteínas e reações imunológicas em crianças com TEA, verificou que a caseína está entre as proteínas que mais frequentemente causam algum tipo de reação imune (ESPARHAM, 2015). Em outro estudo, foi identificado que a doença celíaca, distúrbio onde o intestino delgado desenvolve uma reação ao glúten, é três vezes mais comum em crianças com autismo

(BARCIA, 2008). Assim, o uso da dieta SGSC é defendido pelo fato de ser observado, em crianças com TEA, uma prevalência maior de reações imunológicas ao glúten e caseína (VOJDANI *et al.*, 2003). Um estudo associou também à formação de autoanticorpos ou citocinas pró-inflamatórias (HERBERT; BUCKLEY, 2013). Foi determinado, por outra pesquisa, que crianças com TEA submetidas à dieta SGSC tiveram menor produção de fator de necrose tumoral α que aquelas que não seguiram a dieta (JYONOUCHI *et al.*, 2005).

Contudo, a teoria mais frequentemente aceita para sustentar o uso da dieta SGSC está relacionada à liberação de neurotransmissores e peptídeos com atividade opioide no intestino. Essa teoria traz que através da hidrólise de cereais e das proteínas do leite ocorre a formação de espécies de peptídeos opioides/neuropeptídeos exógenos (exorfinas) como a gluteomorfinina e a casomorfinina (MARI-BAUSET *et al.*, 2014). O cérebro apresenta três receptores opioides diferentes (δ , κ e μ). Esses receptores também estão presentes nas células do sistema digestivo, imunológico, nervoso e endócrino (SILVA; MALCATA, 2005).

A β -casomorfinina-7 (β -CM7) liberada da beta-caseína no leite de vaca é um opioide exógeno, conhecido por ser agonista do receptor μ -opioide [MOR] e que pode interagir com o sistema morfina serotonina. Além disso, os peptídeos opioides proveniente do glúten (exorfinas como A4, A5, B4 e B537) interagem com o receptor δ -opioide no cérebro e produzem efeitos semelhantes (CIEŚLIŃSKA *et al.*, 2015).

Em crianças com TEA, os peptídeos incompletamente digeridos atravessam a mucosa intestinal, visto que é comumente observado permeabilidade intestinal nesse público, devido à formação de poros anormais, consequência de fatores imunológicos ou de lesões (MARI-BAUSET *et al.*, 2014). Esses peptídeos transpassam a Barreira Hematoencefálica (BHE), alcançando a corrente sanguínea e, posteriormente, o sistema nervoso central, promovendo efeitos negativos na maturação cerebral, atenção, comunicação social e aprendizado (NAVARRO *et al.*, 2015).

O aumento dos níveis de peptídeos opioides afeta as funções cerebrais, influenciando a ocorrência de sintomas como perda de contato visual, dificuldade de aprendizagem, hiperatividade, movimentos estereotipados e automutilação (DINAN; CRYAN, 2012). Inicialmente, foi proposta a hipótese de que a dieta SGSC poderia melhorar a aprendizagem, os comportamentos sociais, a função cognitiva e as habilidades de comunicação (MCCONACHIE; DIGGLE, 2007). A partir desta hipótese, essa dieta passou a ser vista como um método de tratamento alternativo para reduzir os sintomas do TEA (PENNESI; KLEIN, 2012).

Acredita-se que a dieta SGSC possa reduzir os sintomas comuns do TEA, como redução da sensibilidade à dor e comportamento social alterado, por conta da possibilidade dos derivados da caseína e do glúten estimularem o sistema opioide, porém, ainda não há evidências suficientes disso (CIÉSLIŃSKA; KOSTYRA; SAVELKOUL, 2017).

Em uma pesquisa liderada por Knivsberg *et al.* (1995), foi relatado que a dieta SGSC promoveu a redução de níveis de peptídeo urinário, considerado um indicador do efeito opioide, e que houve melhora nos comportamentos autistas, cognitivos não verbais e dificuldades motoras. Contudo, outro estudo sugeriu que não havia evidência de peptídeos opioides em crianças com TEA, por isso, os mesmos não funcionariam como marcador biomédico para o autismo, nem mesmo deveriam ser utilizados para monitorar a resposta a uma dieta SGSC (CASS, 2008). Em seu estudo, Elder *et al.* (2006) relatou que a dieta SGSC não teve nenhum impacto sobre os níveis de peptídeos urinários, corroborando com o estudo anterior.

Um estudo, realizado em 18 países europeus, determinou que 13% das crianças com TEA estavam em dieta SGSC (SALOMONE *et al.* 2015). Em outro estudo, pais de crianças autistas que foram submetidas à dieta SGSC relataram melhora de ao menos um sintoma gastrointestinal, bem como aumento da concentração e atenção, e redução dos comportamentos repetitivos, específicos da doença (WINBURN *et al.* 2014).

Knivsberg *et al.* (1995) analisaram os efeitos da dieta SGSC em um grupo de 15 indivíduos com TEA e determinaram que, nos primeiros seis meses, houve melhoras no comportamento dos mesmos, porém, nenhuma melhora foi observada ao final de um ano. Posteriormente, outros estudos clínicos não observaram diferenças significativas no comportamento de crianças com TEA, após a implementação da dieta SGSC (ELDER *et al.*, 2006; SEUNG *et al.*, 2007; WHITELEY *et al.*, 2010).

Alguns estudos defendem que a dieta SGSC deve ser aplicada por um período de tempo mais longo para que seus efeitos positivos possam ser vistos, sendo necessário pelo menos 6 meses de implementação (WHITELEY *et al.*, 2013; JOHNSON *et al.*, 2011). Porém, Winburn *et al.* (2014) enfatizaram que é mais aceitável aplicar as dietas de eliminação por três meses.

Várias revisões sobre o uso da dieta SGSC relataram que não há evidências suficientes para determinar a sua eficácia em indivíduos com TEA, além de existirem muitas limitações metodológicas nos estudos existentes (CHRISTISON; IVANY, 2006; WHITELEY *et al.*, 2013; MARI-BAUSET *et al.*, 2014; DOENYAS, 2018). Em uma dessas revisões sistemáticas, foi recomendado que as dietas de eliminação só deveriam ser implementadas, em pacientes com

TEA, na presença de intolerância ou sensibilidade a alimentos contendo glúten ou caseína (MARI-BAUSET *et al.*, 2014).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o intuito de reunir informações que permitam um maior conhecimento sobre a eficácia da abordagem nutricional com dietas de restrição, no tratamento de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), tendo em vista sua ampla utilização na prática clínica.

A revisão integrativa constitui-se como um tipo de revisão da literatura que agrupa achados de pesquisas, experimentais e não experimentais, desenvolvidas por meio de metodologias diversas, o que permite aos revisores obter um profundo entendimento sobre determinado fenômeno (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Neste tipo de revisão é necessário seguir padrões metodológicos rigorosos, além de clareza na apresentação dos resultados, de modo que o leitor consiga detectar as características reais dos estudos incluídos na mesma (TORRACO, 2016).

4.2 BUSCA DE DADOS

A aplicação da revisão integrativa baseou-se na pesquisa eletrônica online, utilizando as plataformas de busca PubMed, SciELO, Medline, Lilacs e Google Acadêmico, com intuito de realizar a coleta de artigos científicos nacionais e internacionais publicados entre 2012 a 2022.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Durante a realização da pesquisa, visando à qualidade e organização metodológica da revisão integrativa, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para seleção e análise do estudo. Dentre os critérios de inclusão estão: artigos primários, publicados nos últimos 10 anos, que tratem de ensaios clínicos que, de alguma forma, avaliaram a associação entre dietas de exclusão, de nutrientes específicos, e a melhora ou não de qualquer sintoma cognitivo, gastrointestinal, hipersensibilidade ou na permeabilidade intestinal em crianças com autismo. O estudo teve como critérios de exclusão: relatos de casos, artigos de revisão, bem como artigos em que o documento completo não estava disponível nas bases de dados utilizados.

Os ensaios clínicos apresentam-se como uma importante ferramenta para avaliação de intervenções, para a saúde, sejam elas medicamentosas ou não. Neste tipo de estudo um grupo de interesse em que se faz a utilização de uma terapia ou exposição é acompanhado comparando-se com um grupo controle. Nele o pesquisador planeja e intervém, de forma ativa,

nos elementos que influenciam a amostra, reduzindo os fatores que causam confusão. Os sujeitos da pesquisa podem ser alocados de forma aleatória (randomizada) ou não (DE OLIVEIRA; PARENTE, 2010)

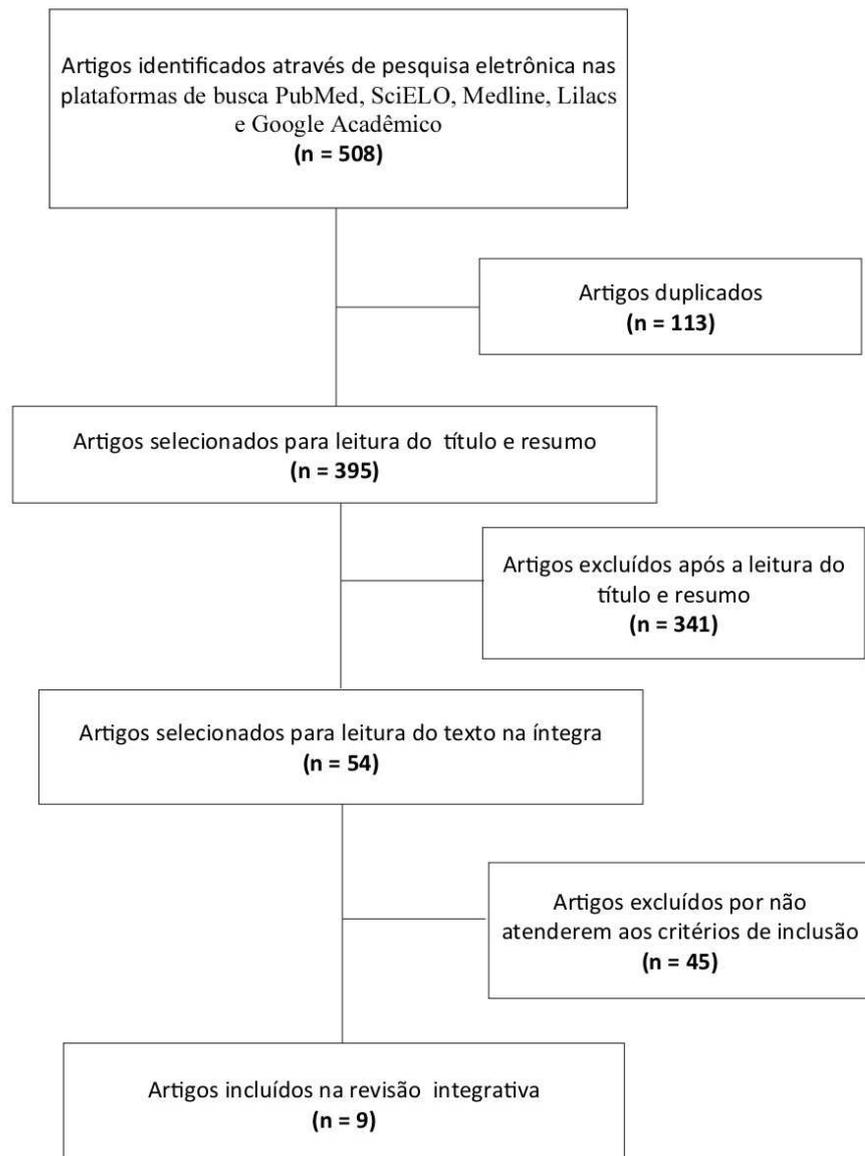
4.4 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

A busca por artigos científicos e a coleta de dados ocorreu entre os meses de setembro e novembro de 2022, por meio da utilização dos seguintes descritores, restritos aos campos “título” ou “resumo”: autism, autism spectrum disorder, restrictive diet, gluten-free, casein e soy, e suas respectivas traduções para o português e espanhol. Os referidos descritores foram utilizados em várias combinações. Para a presente revisão foram selecionados 9 (nove) estudos, os quais obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão propostos. Os dados foram obtidos a partir do acesso e leitura completa de cada um dos artigos selecionados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a busca de dados, representada na Figura 1, foram identificados inicialmente, 508 artigos, dos quais 113 foram excluídos por estarem em duplicata, 341 excluídos após a leitura do título e resumo e 45 por não atenderem aos critérios de inclusão. Com isso, um total de 9 artigos foram considerados qualificados e incluídos nesta revisão, estando todos eles resumidos no Quadro 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos para a revisão integrativa



Fonte: Autor, 2022.

QUADRO 1. Distribuição dos estudos selecionados segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo, intervenção, amostra, duração, principais resultados e efeitos adversos encontrados

AUTOR/ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	INTERVENÇÃO(ÕES)	AMOSTRA/DURAÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
Gonzalez-Domenech <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado e cruzado, simples-cego	Dieta combinada sem glúten e sem caseína (SGSC) vs. dieta regular	n= 37, crianças e adolescentes (12 meses)	A intervenção não mostrou mudanças significativas nos sintomas comportamentais do autismo ou nas concentrações urinárias de beta-casomorfina.	Não observados
Piwovarczyk <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado, controlado e simples-cego	Dieta sem Glúten (DSG) vs. dieta contendo glúten	n= 66, Crianças com TEA, sem doença celíaca/alergia ao trigo (6 meses)	Nenhum resultado significativo; foram incluídas no estudo medidas comportamentais/cognitivas (ADOS-2, SCQ, ASRS, VABS-2, LIPS) e Rome-III para sintomas gastrointestinais.	Não observados ³³
Grimaldi <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Dieta sem glúten e sem caseína (SGSC) + mistura prebiótica "B-GOS" (vs. SGSC sem B-GOS, vs. dieta regular com/sem B-GOS).	n= 30, Crianças com TEA que não tomavam suplementos alimentares. (6 semanas)	Melhoria nos escores comportamentais (ATEC & AQ) em crianças em SGSC + a mistura prebiótica (não observada naqueles em SGSC sozinho). Nenhum resultado significativo relatado para EQ-SQ ou SCAS-P. Alterações fisiológicas (espectros de urina, amostras fecais, foram observadas em resposta à mistura prebiótica, tanto entre os grupos alimentares quanto entre eles.	Alta excreção de AA e potencial problema na má absorção de nutrientes

Adams et al., 2018	Ensaio clínico randomizado, controlado, simples-cego	Várias intervenções, somadas cumulativamente (vs. sem dieta/modificações). No final do estudo, as intervenções incluíram dieta sem glúten, sem caseína e sem soja (SGSCSS) (por 155 dias) + suplementação de vitaminas, minerais, ácidos graxos essenciais, carnitina, enzimas digestivas e banhos de sal Epsom.	n= 76, crianças e adultos (12 meses)	Melhoria nas pontuações comportamentais/intelectuais (QI não verbal RIAS, CARS, SAS Pro, VABS-II, PDDDBI Composto, ATEC, ABC, SRS e SSP) Melhoria nos sintomas gastrointestinais (medidos por 6-GSI). Algumas alterações no hemograma completo e nos marcadores do painel químico do sangue, perfil de ácidos graxos, níveis de vitaminas, elementos de hemácias, homocisteína, l-carnitina Nenhuma alteração na força de preensão manual ou proteína C-reativa	Um dos pais relatou que a implementação da dieta de maneira estrita resultou em aumento da agressão aos colegas, incapacidade de resolver problemas e aumento do comportamento de girar, provavelmente devido à frustração em relação à remoção de alimentos favoritos.
El-Rashidy et al., 2017	Ensaio clínico randomizado, controlado e simples-cego	Dieta SGSC vs. dieta cetogênica vs. regular	n= 45, Crianças de 3-8 anos com TEA (6 meses)	Melhoria nas pontuações comportamentais/intelectuais (CARS, ATEC) em ambos os grupos (dieta SGSC e dieta cetogênica). O grau de mudança não foi significativamente diferente entre esses grupos, mas cada um parece marcadamente maior do que a mudança observada no grupo de controle (esta comparação específica não parece ter sido avaliada estatisticamente)	Não observados

Ghalichi et al., 2016	Ensaio clínico randomizado, simples-cego	Dieta sem glúten vs. dieta regular	N = 80 de 4-16 anos; grupos paralelos. Crianças e adolescentes com TEA, que não seguiam dietas especiais. (6 semanas)	Melhoria nos escores comportamentais (GARS-2). Melhoria dos sintomas gastrointestinais (ROME III)	Não observados
Hyman et al., 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	Dieta sem glúten vs dieta SGSC vs dieta regular.	N = 14; projeto cruzado. Crianças com TEA, sem doença celíaca ou alergia ao trigo/leite. Período de run-in (Dietas alternadas entregues em “blocos” onde cada participante fez cada dieta uma semana de cada vez. Isso foi repetido 3 vezes, totalizando 12 semanas)	Nenhum resultado significativo; os testes incluíram escalas comportamentais (CARSA, RRLRS) e escalas fisiológicas (Bristol Stool Scale).	Nenhum evento adverso grave foi relatado durante o estudo/ Eventos adversos menos graves foram infrequentes (irritabilidade aumentada, desconforto abdominal ou diarreia, comportamento problemático e insônia)
Pusponegoro et al., 2015	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego	Dieta sem glúten e sem caseína (SGSC) vs. dieta regular	N= 74 crianças com TEA com comportamento desadaptativo grave e aumento do I-FABP urinário (1 semana)	Sem alteração nos resultados comportamentais (AWPC); Nenhuma alteração no I-FABP urinário	Não observados

Navarro et al., 2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Dieta sem glúten sem caseína (SGSC) vs. dieta regular	N = 12; grupos paralelos. Crianças com TEA, sem doença celíaca ou alergias alimentares. (4 semanas)	Nenhum resultado significativo; os testes incluíram escalas comportamentais (CARSA, RRLRS) e escalas fisiológicas (Bristol Stool Scale).	Não observados
----------------------	---	---	--	--	----------------

Os 9 (nove) artigos incluídos dizem respeito a estudos do tipo ECR (Ensaio Clínico Randomizado), e 4 (quatro) deles não apresentaram o modelo duplo-cego. O número total de participantes das intervenções foi de 434, com faixa etária entre 2 a 58 anos, sendo que cerca de 98,5% do total eram crianças ou adolescentes. O tempo de intervenção variou de uma semana a doze meses (1 ano), mostrando uma duração bastante heterogênea entre as pesquisas. A localização desses estudos também foi variada, sendo conduzidos nos Estados Unidos (n=3), Espanha (n=1), Polônia (n=1), Reino Unido (n=1), Egito (n=1), Irã (n=1) e Indonésia (n=1).

Com relação às abordagens com dietas restritivas avaliadas, foram analisadas: dieta sem glúten (DSG); dieta sem glúten e sem caseína (SGSG); dieta sem glúten, sem caseína e sem soja (SGSCSS); e dieta cetogênica (DC). Dos nove ensaios tiveram um desenho de grupo que, de alguma forma, testou o DSG isoladamente, tendo um deles relatado melhorias nos resultados (GHALICHI *et al.*, 2016). A maior parte dos estudos se concentrou em investigar a eficácia da dieta SGSC (intervenção mais referida), enquanto outros investigaram intervenções exclusivas, como Grimaldi *et al.* (2018) que testou uma mistura prebiótica (em combinação com a SGSC) e Adams *et al.* (2018) que testou uma abordagem onde intervenções foram acumuladas, sequencialmente, ao longo de um ano. Essas intervenções incluíam suplementos dietéticos e banhos de sal Epsom, aliados à dieta SGSCSS. El-Rashidy *et al.* (2017) além de investigar a SGSC, investigou também os efeitos da dieta cetogênica.

A análise dos estudos selecionados revela um quadro misto de resultados. Dos nove ECRs, encontrados na revisão atual, apenas em 4 deles foram observadas melhorias significativas em algum tipo de sintoma do TEA (GRIMALDI *et al.*, 2018; ADAMS *et al.*, 2018; EL-RASHIDY *et al.*, 2017; GHALICHI *et al.*, 2016). Em outros 5, nenhum achado significativo foi observado (GONZALEZ-DOMENECH *et al.*, 2020; PIWOWARCZYK *et al.*, 2020; HYMAN *et al.*, 2016; NAVARRO *et al.*, 2015).

Todos os 4 estudos que observaram um efeito positivo da dieta intervencionista incluíram melhorias nos resultados intelectuais/comportamentais e, algumas vezes, também nas medições fisiológicas como, por exemplo, sintomas gastrointestinais. Vale ressaltar que, em um desses estudos, foram observadas melhorias nos escores comportamentais apenas quando a dieta SGSC foi ofertada em conjunto com uma mistura prebiótica, situação que não se sustentou quando esta intervenção foi avaliada isoladamente.

É importante observar que a consolidação desses estudos é difícil, mesmo além desses resultados mistos, uma vez que a variedade de intervenções dietéticas empregadas aumenta a heterogeneidade entre os estudos, dificultando comentários sobre o efeito de uma abordagem específica.

A maioria dos estudos são simples-cegos (5 de 9), o que aumenta o risco de efeitos placebo/nocebo. Alguns ensaios que são duplamente cegos usam como placebo versões sem glúten de alimentos (pão, etc.) ofertados aos participantes na expectativa de que eles não serão capazes de dizer a diferença. Autores de estudos do tipo simples-cego que alcançaram resultados positivos significativos reconhecem essa limitação, mas destacam a dificuldade prática de cegar efetivamente uma intervenção dietética restritiva, por um longo período de tempo, ou cegar outras intervenções mistas empregadas (GHALICHI *et al.*, 2016; KNIVSBERG *et al.*, 2002). Segundo Croall *et al.* (2021) essa situação pode levar a níveis variados de “cegueira” dentro de um estudo, dependendo da intervenção ou resultado específico examinado.

Em seu estudo, Adams *et al.* (2018) relatou que um ponto forte da sua pesquisa seria que a mesma foi randomizada e controlada, por outro lado, apresentou uma limitação importante que foi o não cegamento dos participantes, devido a implementação de uma dieta saudável SGSCSS dificultar essa questão. Ele destacou ainda que os resultados do seu estudo são bastante robustos, pois a avaliação RIAS foi simples-cega, e o CARS e o SAS-Pro semi-cegos (apenas os avaliadores estavam cegos). Além disso, reconheceu que as avaliações dos pais, certamente, estão sujeitas a algum efeito placebo, mas que, ainda sim, fornecem um limite superior para possíveis benefícios.

Sabe-se que o efeito placebo pode influenciar os resultados de estudos científicos (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008). A percepção dos pais sobre o efeito da dieta nos filhos com TEA pode levar a um viés de observação, visto que os pais, por estarem cientes que os filhos estão fazendo uso de determinado tratamento, acabam criando expectativa de resultados positivos, ou ficam mais atentos a mudanças cognitivas, o que pode fazer com que haja uma maior percepção de melhora quando, na realidade, o tratamento pode não ter gerado mudanças (HYMAN *et al.*, 2016).

Os estudos variam ou não usam períodos de “run-in” dietéticos (fase utilizada para selecionar os pacientes que terão adesão ao tratamento), o que seria geralmente aconselhável para levar em conta os atrasos no ajuste fisiológico entre diferentes regimes ao fazer medições experimentais (FREGNANI *et al.*, 2015).

No tocante ao período de intervenção, alguns ensaios são conduzidos em prazos muito curtos, como o de Navarro *et al.* (2015) que durou 4 semanas e o de Pusponero *et al.* (2015) que durou 1 semana. A consequência disso varia dependendo dos resultados medidos, mas em relação ao glúten, sabe-se, por exemplo, que a resolução dos sintomas devido à exposição ao glúten pode levar várias semanas em pacientes com doença celíaca enquanto que para atingir a

negatividade do anticorpo gliadina pode ser necessário 6 meses ou mais (LIONETTI; CATASSI, 2011; CAIO *et al.*, 2014). Isso destaca a necessidade de estudos com períodos mais longos de testes para que essas mudanças possam ser efetivamente notadas.

Em termos de avaliação dos resultados, observa-se que os testes utilizados também são pouco replicados entre os estudos. A maioria dos ECRs emprega um conjunto de ferramentas que são exclusivas para aquele estudo em particular, dificultando ainda mais as comparações ou a síntese dos achados. A padronização de testes beneficiaria muito esses estudos, tendo em vista que eles apresentam sensibilidades específicas, assim como a replicação de pesquisas que encontraram resultados significativos, utilizando as mesmas metodologias.

Cabe ressaltar que é muito difícil identificar um único estudo que aborda todas essas limitações. O estudo de Ghalichi *et al.* (2016) é o maior dos estudos identificados (80 indivíduos randomizados), mas durou apenas 6 semanas e não foi duplo-cego. O ensaio mais longo foi o de Adams *et al.* (2018) que fez medições principais ao longo de 12 meses. O tamanho de amostra foi modesto ($n= 67$ randomizados), mas também apresentou a mesma limitação quanto ao cegamento dos participantes e, conforme citado anteriormente, esse estudo incluiu uma ampla gama de intervenções cumulativas.

Outro ponto importante a se destacar é o fato de que nenhum dos 4 estudos que referiram resultados positivos significativos em sintomas do TEA, a partir da implementação de dietas DSG e SGSC, investigaram a presença de doença celíaca nos participantes antes de incluí-los nos estudos. Essa triagem seria relevante para que fosse possível relacionar esses achados à presença dessa doença ou não. Apesar disso, os dois estudos incluídos nesta revisão, que lançaram mão dessa triagem, não encontraram mudanças significativas após a implementação de uma dieta DSG e SGSC (Hyman *et al.*, 2016; Piwowarczyk *et al.*, 2020).

As interações patológicas entre TEA e glúten se concentraram na atividade opióide de produtos de glúten mal digeridos, inflamação causada por estresse oxidativo e/ou reatividade com anticorpos anti-glúten e algumas indicações de fatores genéticos compartilhados (MARI-BAUSET *et al.*, 2014; DE MAGISTRIS *et al.*, 2013; JÓZEFCZUK *et al.*, 2018). Essas hipóteses fornecem alguma explicação para a comorbidade entre TEA e DC e também fazem parecer razoável que o glúten possa exacerbar o estresse corporal em outros grupos de pessoas com TEA que não têm DC, apesar de não está claro até que ponto as populações e subpopulações de TEA são afetadas e até que ponto esses achados representam uma interação única com o glúten, especificamente, ou são uma consequência de um perfil autoimune geralmente aumentado no TEA, (CROALL; HOGGARD; HADJIVASSILIOU, 2021).

Portanto, fazer esse diagnóstico prévio, possibilitaria um melhor entendimento sobre os possíveis benefícios dessas abordagens (DSG ou SGSC), em crianças com TEA, não celíacas.

A segurança da intervenção SGSC é um tema que também merece especial atenção, pois embora haja uma crença de que essa intervenção seja inofensiva, não há evidências claras de que ela não apresenta nenhum risco, especialmente em relação às deficiências nutricionais que podem surgir (DOSMAN, 2013; MEARNNS, 2019).

Em alguns estudos, verificou-se que não houve diferença na ingestão de macro e micronutrientes em crianças com TEA que estavam na dieta SGSC (JOHNSON *et al.*, 2011; CORNISH, 2022). Da mesma forma, em outro estudo, nenhuma deficiência de micronutrientes foi observada em pacientes em dieta SGSC (MONTI, 2007). Na pesquisa de Konstantynowicz e colaboradores (2007), foi determinado que a ingestão de cálcio em crianças autistas cuja dieta não envolvia produtos lácteos era inadequada e sua densidade óssea era baixa. Estes achados foram corroborados por Hediger *et al.* (2008) e Neumayer *et al.* (2013) que relataram baixa densidade mineral óssea em pacientes em dietas de eliminação.

Foi relatado também que crianças com TEA têm níveis séricos de folato e vitamina B12 mais baixos do que crianças neurotípicas da mesma idade (ALI *et al.* 2011). Além disso, constatou-se que o consumo inadequado de produtos lácteos e dietas com SGSC estão associados a níveis aumentados de homocisteína (LUTSEY *et al.*, 2006; VALENTE *et al.*, 2015). Por esse motivo, é importante que os níveis de homocisteína sejam avaliados e, caso necessário, suplementados de maneira apropriada antes da implementação de dietas de eliminação, já que essas dietas, à longo prazo, e a falta de suplementação adequada podem ter sérios efeitos adversos na saúde óssea (BASPINAR; YARDIMCI, 2020).

Além do mais, observa-se frequentemente, em crianças com TEA, comportamentos alimentares exigentes para gosto, cor e aparência (ÖNAL; VAR; UÇAR, 2017). Sendo comum que apresentem transtornos alimentares graves e aceitem uma variedade pequena de alimentos (MARCASON, 2009). Deste modo, a implementação de planos nutricionais adequados e equilibrados em macro e micronutrientes para este grupo, com comportamentos alimentares exigentes, é um desafio.

Considerando todas essas questões e em busca de uma melhor compreensão sobre a segurança das dietas restritivas, buscamos identificar, nesta revisão, possíveis efeitos adversos dessa abordagem. Foram observados efeitos prejudiciais em 3 ECRs: 1) Grimaldi *et al.* (2018) relatou redução de AA em amostras fecais de crianças com TEA. A presença desses compostos nas fezes foi previamente associada a problemas na função da barreira intestinal, o que pode levar à má absorção de componentes da dieta, quadro típico de distúrbios relacionados à

inflamação intestinal, como a Doença Intestinal Inflamatória (DII) (MARCHESI *et al.*, 2007). Os mesmos concluíram que essa redução sugere que a suplementação da mistura prebiótica B-GOS® pode ajudar a melhorar a saúde intestinal, estando relacionado à produção de butirato, que aumentou após esta intervenção, corroborando com Wang *et al.* (2012) que detectou, *in vitro*, melhorias nas funções de barreira intestinal com butirato de sódio; 2) Adams *et al.* (2018) descreveu como efeito adverso, da implementação da dieta SGSCSS, apenas o relato dos pais de um participante que apresentou aumento de comportamento agressivo com colegas, incapacidade de resolver problemas e aumento do comportamento de girar, provavelmente devido à frustração em relação à remoção de alimentos favoritos. Vale ressaltar que esse foi um evento isolado, em um universo de 76 participantes; 3) Por fim, Hyman *et al.* (2016) não relatou efeitos adversos graves, porém citou alguns eventos infrequentes: irritabilidade aumentada, desconforto abdominal ou diarreia, comportamento problemático e insônia. Alguns desses eventos, especificamente os comportamentais, podem estar relacionados à questão da dificuldade em lidar com mudanças, comuns em crianças com TEA, já que a dieta SGSC acaba afetando as escolhas e os comportamentos alimentares das crianças, tendo em vista que o glúten e caseína estão presentes em muitos produtos consumidos rotineiramente, por grande parte da população (MARI-BAUSET *et al.*, 2014).

Apesar de haver evidências inconclusivas sobre a eficácia e segurança da DSG ou SGSC em crianças com TEA, a adoção de dietas especiais é alta. Os estudos que avaliam isso também, frequentemente, tentam avaliar os possíveis benefícios da dieta principalmente por meio de análises transversais utilizando escalas de sintomas/respostas de pesquisas ou relatos anedóticos de cuidadores (PENNESI; KLEIN, 2012; HOPF; MADREN; SANTIANNI, 2016; TRUDEAU *et al.*, 2019). A partir da observação desses estudos, tem-se a impressão de que existem fortes evidências anedóticas sobre os benefícios dessas intervenções, embora as associações estatísticas não confirmem isso com tanta frequência. Também não está claro se os benefícios comportamentais relatados seriam devido a uma interação direta entre os impactos fisiológicos relacionados ao glúten/caseína no cérebro, ou se o envolvimento com dietas especiais simplesmente reduz os sintomas gastrointestinais inespecíficos e, assim, melhora a qualidade de vida de uma forma geral.

Indiscutivelmente, a maior lacuna na literatura atual está relacionada à falta de estudos bem projetados de DSG ou SGSC em crianças com TEA. Os que estão atualmente disponíveis sofrem de heterogeneidade muito pronunciada em relação à intervenção seguida, tamanho da amostra, duração do estudo, cegamento e resultados medidos. Corroborando com outras revisões, não foram identificados, no presente estudo, ECRs suficientes, em quantidade e

qualidade, que permitam concluir que essa abordagem, com dietas restritivas, seja eficaz para todas as crianças com TEA (CHRISTISON; IVANY, 2006; WHITELEY *et al.*, 2013; MARI-BAUSET *et al.*, 2014; DOENYAS, 2018).

Portanto, é fundamental que estudos futuros incluam amostras e duração maiores, e que seja investigada, nos participantes, a presença de DC ou alergias alimentares, antes da intervenção ser implementada. Seria interessante ainda, fazer um subgrupo para intervenções dietéticas SGSC (por exemplo, com participantes que apresentam alguma anormalidade gastrointestinal), pois seria possível observar se eles teriam uma melhor resposta a esse tipo de intervenção.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEA é um distúrbio do neurodesenvolvimento, que diz respeito a um conjunto de condições caracterizadas por comprometimento na comunicação, interação social e linguagem, bem como de uma série limitada de interesses e estereotípias. Sua prevalência tem apresentado crescimento global e com isso intensificou-se a busca por intervenções eficazes que possibilitem uma melhor qualidade de vida para crianças que o apresentam.

Considerando que as intervenções atuais para o tratamento do TEA evidenciam eficácia limitada e que é comum observar distúrbios gastrointestinais em indivíduos com essa condição, os métodos alternativos que utilizam abordagens nutricionais com dietas de restrição apresentam-se como uma possível possibilidade. Por essa razão, o presente estudo buscou identificar essas abordagens e analisar sua eficácia, a fim de fornecer embasamento científico atualizado para profissionais que atendem este público.

As abordagens com dietas de restrição identificadas foram: dieta sem glúten (DSG), dieta sem glúten e sem caseína (SGSG); dieta sem glúten, sem caseína e sem soja (SGSCSS); e dieta cetogênica (DC). Vale destacar que a maioria dos estudos se concentrou em investigar a eficácia da dieta SGSC, sendo a mais prevalente entre os estudos utilizados. O mecanismo que, frequentemente, é utilizado para justificar o uso desta dieta está relacionado à teoria da liberação de neurotransmissores e peptídeos com atividade opioide no intestino. Essa teoria traz que através da hidrólise de cereais e das proteínas do leite ocorre a formação de espécies de peptídeos opioides/neuropeptídeos exógenos (exorfinas) como a gluteomorfina e a casomorfina, as quais causam inflamação pelo estresse oxidativo e/ou reatividade. Apesar de alguns estudos terem referido efeitos adversos, os mesmos não foram suficientes para afirmar que as dietas restritivas implementadas são inseguras.

Em conclusão, a partir da presente revisão não foi possível determinar a eficácia da abordagem nutricional com dietas de restrição no tratamento de crianças com TEA, visto que os estudos analisados, apesar de alguns terem apontado resultados positivos, apresentam diversas limitações metodológicas, portanto, faz-se necessário que os profissionais de saúde tenham cautela ao indicar esse tipo de tratamento. Além disso, constatou-se que há escassez de estudos em quantidade e qualidade, fazendo-se necessária a realização de novas pesquisas que incluam amostras e duração maiores, e que considerem a presença de doença celíaca ou alergias alimentares nos participantes, a fim de reduzir os vieses identificados nos estudos atuais.

REFERÊNCIAS

- AISHWORIYA, Ramkumar et al. An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder. **Neurotherapeutics**, p. 1-15, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130393/>. Acesso em: 05 set. 2022.
- ALI, Amanat et al. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochimica Polonica*, v. 58, n. 4, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187679/>. Acesso em: 10 out. 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora. 2014.
- ANDREO-MARTÍNEZ, Pedro et al. An approach to gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder. **Environmental microbiology reports**, v. 12, n. 2, p. 115-135, 2020. Disponível em: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/103535/2/2020_Andreo-Martinez_et_al_EnvironMicrobiolRep_accepted.pdf. Acesso em: 14 set. 2022.
- ARAÚJO, Álvaro Cabral; NETO, Francisco Lotufo. A nova classificação americana para os transtornos mentais—o DSM-5. **Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.
- World Health Organization. Autism. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acesso em: 08 set. 2022.
- AUGUSTIN, Katrin et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 1, p. 84-93, 2018. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442217304088>. Acesso em: 10 out. 2022
- BALLABAN-GIL, Karen et al. Complications of the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 39, n. 7, p. 744-748, 1998.
- BARCIA, Giulia et al. Autism and coeliac disease. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 38, n. 2, p. 407-408, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564647/>. Acesso em: 10 set. 2022.
- BARNHILL, Kelly et al. Brief report: implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and Fragile X syndrome. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 50, n. 5, p. 1800-1808, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076499/>. Acesso em: 25 set. 2022.
- BARNHILL, Kelly et al. Targeted nutritional and behavioral feeding intervention for a child with autism spectrum disorder. **Case Reports in Psychiatry**, v. 2016, 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crips/2016/1420549/>. Acesso em 06 out. 2022.
- BARNHILL, Kelly et al. Targeted nutritional and behavioral feeding intervention for a child with autism spectrum disorder. *Case Reports in Psychiatry*, v. 2016, 2016.

BASPINAR, Busra; YARDIMCI, Hulya. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems?. *The Eurasian Journal of Medicine*, v. 52, n. 3, p. 292, 2020.

BEGUM, Momotaz; SERNA, Richard W.; YANCO, Holly A. Are robots ready to deliver autism interventions? A comprehensive review. *International Journal of Social Robotics*, v. 8, n. 2, p. 157-181, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12369-016-0346-y#:~:text=Unfortunately%2C%20no%20RMI%20was%20included,2009%20NAC's%20National%20Standards%20report>. Acesso em: 10 set. 2022.

CAIO, Giacomo et al. Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC gastroenterology*, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926852/>. Acesso em: 12 set. 2022.

CAMM-CROSBIE, Louise et al. 'People like me don't get support': Autistic adults' experiences of support and treatment for mental health difficulties, self-injury and suicidality. *Autism*, v. 23, n. 6, p. 1431-1441, 2019. Disponível em <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1362361318816053>. Acesso em: 17 out. 2022.

CARVALHO J. et al. Nutrição e Autismo: Considerações sobre a alimentação do autista, Araguaína. 2012; 5: 1-6.

CASS, Hilary et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Archives of Disease in Childhood*, v. 93, n. 9, p. 745-750, 2008. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/93/9/745.long>. Acesso em: 25 set. 2022.

CASTANHA, Juliane Gorete Zanco et al. A trajetória do autismo na educação: da criação das associações à regulamentação da política de proteção (1983-2014). 2016.

CASTRO, M. T. Efeito da suplementação de probióticos em pacientes com transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. Orientador: Hellen Christina Neves Rodrigues. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2020. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2468/1/Manuscrito-%20Marcela%20Teles%20de%20Castro.pdf>. Acesso em: 02 out. 2022.

CHRISTISON, George W.; IVANY, Kristin. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff?. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, v. 27, n. 2, p. S162-S171, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16685183/>. Acesso em: 17 out. 2022.

CIEŚLIŃSKA, Anna et al. Influence of candidate polymorphisms on the dipeptidyl peptidase IV and μ -opioid receptor genes expression in aspect of the β -casomorphin-7 modulation functions in autism. *Peptides*, v. 65, p. 6-11, 2015.

CIEŚLIŃSKA, Anna; KOSTYRA, Elzbieta; SVELKOU, Huub FJ. Treating autism spectrum disorder with gluten-free and casein-free diet: the underlying microbiota-gut-brain

axis mechanisms. **HSOA journal of clinical immunology and immunotherapy**, v. 3, p. -, 2017. Disponível em: <https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/treating-autism-spectrum-disorder-with-gluten-free-and-casein-free-diet-the-underlying-microbiota-gut-brain-axis-mechanisms>. Acesso em: 08 out. 2022.

CIÉSLIŃSKA, Anna; KOSTYRA, Elzbieta; SVELKOU, Huub FJ. Treating autism spectrum disorder with gluten-free and casein-free diet: the underlying microbiota-gut-brain axis mechanisms. **HSOA journal of clinical immunology and immunotherapy**, v. 3, p. -, 2017. Disponível em: <https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/treating-autism-spectrum-disorder-with-gluten-free-and-casein-free-diet-the-underlying-microbiota-gut-brain-axis-mechanisms>. Acesso em: 08 out. 2022.

CORNISH, E. Gluten and casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v. 15, n. 4, p. 261-269, 2002.

CROALL, Iain D.; HOGGARD, Nigel; HADJIVASSILIOU, Marios. Gluten and autism spectrum disorder. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 572, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915454/pdf/nutrients-13-00572.pdf>. Acesso em 05 nov. 2022.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature reviews neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012.

CUNHA, E. Autismo e Inclusão: psicopedagogia e práticas educativas na escola e na família. 5. ed. Rio de Janeiro, Wark, 2014. p.19-20.

DA SILVA, Jordan Prazeres Freitas et al. ENTRELAÇAMENTO ENTRE POSSIBILIDADES, AVANÇOS E CONTRIBUIÇÕES DA PSICANÁLISE PARA O AUTISMO. **Revista Expressão Católica**, v. 8, n. 1, p. 17-28, 2019. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/humanas/article/view/6964/4006>. Acesso em: 08 out. 2022.

DE ARAÚJO, Danielle Ricardo et al. Análise do uso de dietas Gluten Free e Casein Free em crianças com Transtorno do Espectro Autista. **Cadernos UniFOA**, v. 6, n. 1esp, p. 23-29, 2011.

DE CARVALHO, Jair Antonio et al. Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista. 2012.

DE MAGISTRIS, Laura et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. **BioMed research international**, v. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747333/>. Acesso em: 22 set. 2022.

DE OLIVEIRA, MARCO AURÉLIO PINHO; PARENTE, Raphael Câmara Medeiros. Entendendo ensaios clínicos randomizados. **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, v. 3, n. 4, p. 176-180, 2010.

DE VOS, Willem M.; DE VOS, Elisabeth AJ. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. **Nutrition reviews**, v. 70, n. suppl_1, p. S45-S56, 2012.

DIAS, Ebiene Chaves et al. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. **Revista Cuidarte**, v. 9, n. 1, p. 2059-2073, 2018.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1369-1378, 2012. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530\(12\)00093-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530(12)00093-5). Acesso em 07 set. 2022.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1369-1378, 2012.

DO CARMO CUPERTINO, Marli et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **ABCS Health Sciences**, v. 44, n. 2, 2019.

DOENYAS, Ceymi. Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. **Physiology & behavior**, v. 194, p. 577-582, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938418305080?via%3Dihub>. Acesso em: 25 out. 2022.

DOENYAS, Ceymi. Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. **Physiology & behavior**, v. 194, p. 577-582, 2018.

DOMENE, Semíramis Martins Álvares. Técnica dietética: teoria e aplicações. In: **Técnica dietética: teoria e aplicações**. 2011. p. 249-249.

DOSMAN, Cara et al. Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten-and casein-free diet. *Pediatrics in review*, v. 34, n. 10, p. e36-41, 2013.

DOSMAN, Cara et al. Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten-and casein-free diet. *Pediatrics in review*, v. 34, n. 10, p. e36-41, 2013.

ELDER, Jennifer Harrison et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 36, n. 3, p. 413-420, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242335/pdf/nihms735017.pdf>. Acesso em: 25 out. 2022.

ELDER, Jennifer Harrison et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 36, n. 3, p. 413-420, 2006. Disponível em: <https://link.springer.com.ez292.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s10803-006-0079-0>. Acesso em: 07 set. 2022.

ESPARHAM, Anna E. et al. Nutritional and metabolic biomarkers in autism spectrum disorders: an exploratory study. **Integrative Medicine: A Clinician's Journal**, v. 14, n. 2, p. 40, 2015.

EVANGELIOU, Athanasios et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. **Journal of child neurology**, v. 18, n. 2, p. 113-118, 2003. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738030180020501?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 22 set. 2022.

FADDA, Gisella Mouta; CURY, Vera Engler. O enigma do autismo: contribuições sobre a etiologia do transtorno. **Psicologia em Estudo**, v. 21, n. 3, p. 411-423, 2016.

FAMITAFRESHI, Hamidreza; KARIMIAN, Morteza. Overview of the recent advances in pathophysiology and treatment for autism. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 17, n. 8, p. 590-594, 2018. Disponível em: <https://www-ingentaconnect.com.ez292.periodicos.capes.gov.br/content/ben/cnsnddt/2018/00000017/00000008/art00004;jsessionid=4o57hq960m6hj.x-ic-live-03>. Acesso em: 02 out. 2022.

FINEGOLD, Sydney M. et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. Supplement_1, p. S6-S16, 2002. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/35/Supplement_1/S6/445849?login=false. Acesso em: 17 out. 2022.

FIORENTINO, Maria et al. Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. **Molecular autism**, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2016.

FOSTER, Jane A.; NEUFELD, Karen-Anne McVey. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in neurosciences**, v. 36, n. 5, p. 305-312, 2013.

FREGNANI, José Humberto Tavares Guerreiro et al. Eficácia do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios. **Revista Bioética**, v. 23, p. 456-467, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/fcxHwrCvndVNV4zRWS74WWt/?lang=pt#:~:text=A%20eticidade%20do%20uso%20de,para%20o%20uso%20de%20placebo>. Acesso em 17 out. 2022.

FRYE, Richard E.; SREENIVASULA, Swapna; ADAMS, James B. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. **BMC pediatrics**, v. 11, n. 1, p. 1-18, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123184/>. Acesso em 02 out. 2022.

GORRINDO, Phillip et al. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. **Autism Research**, v. 5, n. 2, p. 101-108, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335766/>. Acesso em: 25 set. 2022.

HEDIGER, Mary L. et al. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 38, n. 5, p. 848-856, 2008.

HERBERT, Martha R.; BUCKLEY, Julie A. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. **Journal of child neurology**, v. 28, n. 8, p. 975-982, 2013. 28, n. 8, p. 975-982, 2013.

HOPF, Kathleen Pillsbury; MADREN, Eric; SANTIANNI, Kirsten A. Use and perceived effectiveness of complementary and alternative medicine to treat and manage the symptoms of autism in children: a survey of parents in a community population. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 22, n. 1, p. 25-32, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739350/pdf/acm.2015.0163.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2022.

IBRAHIM, Samar H. et al. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. **Pediatrics**, v. 124, n. 2, p. 680-686, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747040/>. Acesso em 22 set. 2022.

JOBSKI, K. et al. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 1, p. 8-28, 2017.

JOHNSON, Cynthia R. et al. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. **Journal of Developmental and Physical Disabilities**, v. 23, n. 3, p. 213-225, 2011.

JÓZEFCZUK, Jan et al. The occurrence of antibodies against gluten in children with autism spectrum disorders does not correlate with serological markers of impaired intestinal permeability. **Journal of medicinal food**, v. 21, n. 2, p. 181-187, 2018.

JURECKA, Agnieszka et al. Attenuated adenylosuccinate lyase deficiency: a report of one case and a review of the literature. **Neuropediatrics**, v. 45, n. 01, p. 050-055, 2014. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1337335>. Acesso em: 22 out. 2022.

JYONOUCHI, Harumi et al. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. **The Journal of pediatrics**, v. 146, n. 5, p. 605-610, 2005.

KANG, Dae-Wook et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. **PloS one**, v. 8, n. 7, p. e68322, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068322>. Acesso em: 06 nov. 2022.

KANG, Dae-Wook et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 1-16, 2017.

KANNER, Leo. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. **Journal of autism and childhood schizophrenia**, v. 1, n. 2, p. 119-145, 1971.

KARHU, Elisa et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. **Nutrition reviews**, v. 78, n. 7, p. 515-531, 2020.

KAWICKA, Anna; REGULSKA-ILOW, Bożena. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, v. 64, n. 1, 2013. GOTTSCHELL, Elaine. Digestion-gut-autism connection: the specific carbohydrate diet. **Medical Veritas**, v. 1, n. 2, p. 261-271, 2004.

KERZNER, Benny et al. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*, v. 135, n. 2, p. 344-353, 2015.

KONSTANTYNOWICZ, J. et al. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporosis international*, v. 18, n. 12, p. 1601-1607, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516020/#:~:text=A%20milk%2Dfree%20diet%20due,for%20this%20view%20is%20scarce>. Acesso em: 13 out. 2022.

KUSHAK, Rafail I. et al. Analysis of the duodenal microbiome in autistic individuals: association with carbohydrate digestion. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 64, n. 5, p. e110-e116, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811623/>. Acesso em: 14 set. 2022.

LANGE, Klaus W.; HAUSER, Joachim; REISSMANN, Andreas. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 18, n. 6, p. 572-575, 2015.

LAU, Nga M. et al. Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. **PLoS one**, v. 8, n. 6, p. e66155, 2013.

LEDFORD, Jennifer R.; GAST, David L. Feeding problems in children with autism spectrum disorders: A review. **Focus on Autism and Other Developmental Disabilities**, v. 21, n. 3, p. 153-166, 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/258137425_Feeding_Problems_in_Children_With_Autism_Spectrum_Disorders_A_Review. Acesso em: 22 out. 2022.

LEE, Ryan WY et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. **Physiology & behavior**, v. 188, p. 205-211, 2018.

LI, Qinrui et al. The gut microbiota and autism spectrum disorders. **Frontiers in cellular neuroscience**, p. 120, 2017.

LIONETTI, Elena; CATASSI, Carlo. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. **International reviews of immunology**, v. 30, n. 4, p. 219-231, 2011.

LIU, Yeou-Mei et al. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. **Biomed j**, v. 36, n. 1, p. 9-15, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/236067223_Medium-chain_Triglyceride_Ketogenic_Diet_An_Effective_Treatment_for_Drug-resistant_Epilepsy_and_A_Comparison_with_Other_Ketogenic_Diets. Acesso em: 26 out. 2022.

OLIVEIRA, Luana Angélica *et al.* Estratégias nutricionais no transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, v. 9, n. 3, p. 120-131, 2021. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2021B/nutritional%202.pdf>. Acesso em: 02 out. 2022.

LUCARELLI, S. et al. Food allergy and infantile autism. **Panminerva medica**, v. 37, n. 3, p. 137-141, 1995.

LUTSEY, Pamela L. *et al.* Serum homocysteine is related to food intake in adolescents: the Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *The American journal of clinical nutrition*, v. 83, n. 6, p. 1380-1386, 2006.

MARCASON, Wendy. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism?. **Journal of the American Dietetic Association**, 2009. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2012.00344/full#:~:text=Contemporary%20use%20of%20a%20diet,intervention%20strategy%20for%20the%20condition..> Acesso em: 07 nov. 2022.

MARCHESI, Julian R. et al. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. **Journal of proteome research**, v. 6, n. 2, p. 546-551, 2007. Disponível em: <http://www.wipm.cas.cn/jgsz/yjdw/cigongzhenyingyong/shengwuyixue/yanjiuchengguo/2012/04/W020120525410812748015.pdf>. Acesso em 12 nov. 2022.

MARI-BAUSET, Salvador et al. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. **Journal of child neurology**, v. 29, n. 12, p. 1718-1727, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79740/#:~:text=This%20review%20concluded%20that%20the,in%20reflecting%20the%20limited%20evidence.> Acesso em: 14 nov. 2022.

MARQUES, Carla Elsa Correia Castanheira. **Perturbações do espectro do autismo: ensaio de uma intervenção construtivista e desenvolvimentista com mães**. 2000.

MARTIN, Clair R.; MAYER, Emeran A. Gut-brain axis and behavior. **Intestinal microbiome: functional aspects in health and disease**, v. 88, p. 45-54, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103442/>. Acesso em: 16 out. 2022.

MAYER, Emeran A. et al. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 3, p. 926-938, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362231/>. Acesso em: 12 nov. 2022.

MCCONACHIE, Helen; DIGGLE, Tim. Parent implemented early intervention for young children with autism spectrum disorder: A systematic review. **Journal of evaluation in clinical practice**, v. 13, n. 1, p. 120-129, 2007.

MCELHANON, Barbara O. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 133, n. 5, p. 872-883, 2014.

MEARNS, Elizabeth S. et al. Systematic literature review of the economic burden of celiac disease. *Pharmacoeconomics*, v. 37, n. 1, p. 45-61, 2019.

MERLLETI, Cristina. Autismo em causa: historicidade diagnóstica, prática clínica e narrativas dos pais. **Psicologia USP**, v. 29, p. 146-151, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/pwHyXyXB3Vknq7cg7m5wwSk/?lang=pt#:~:text=jogo%20a%20linguagem,->

[.O%20impacto%20do%20diagn%C3%B3stico%20de%20autismo%20sofrido%20pelos%20pais,eles%20desenvolvem%20sobre%20seus%20filhos](https://www.scielo.br/j/pusp/a/pwHyXyXB3Vknq7cg7m5wwSk/?lang=pt#:~:text=jogo%20a%20linguagem,-.O%20impacto%20do%20diagn%C3%B3stico%20de%20autismo%20sofrido%20pelos%20pais,eles%20desenvolvem%20sobre%20seus%20filhos). Acesso em: 26 out. 2022.

MEYZA, Ksenia Z. et al. The BTBR T+ tf/J mouse model for autism spectrum disorders—in search of biomarkers. **Behavioural brain research**, v. 251, p. 25-34, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529977/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MONTEIRO, Manuela Albernaz et al. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/xGHbpJGBKZvvrycJd4HHPyb/?lang=en>. Acesso em: 12 nov. 2022.

MONTI, Giovanna et al. Multiple bone fractures in an 8-year-old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 51, n. 3, p. 228-231, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17587794/>. Acesso em: 09 out. 2022.

MOURA, Gisele Viana; DA SILVA, Rayana Rodrigues; LANDIM, Liejy Agnes do Santos Raposo. Seletividade Alimentar Voltada Para Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista (TEA): Uma Revisão Da Literatura. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 4, n. 1, p. 14-19, 2021. Disponível em: <https://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/abi/article/view/479>. Acesso em 29 out. 2022.

MOURIDSEN, S. E.; RICH, B.; ISAGER, T. A longitudinal study of gastrointestinal diseases in individuals diagnosed with infantile autism as children. **Child: care, health and development**, v. 36, n. 3, p. 437-443, 2010.

MULLIN, Gerard E. et al. Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly. **Nutrition in clinical practice**, v. 25, n. 2, p. 192-198, 2010.

MYCHASIUK, Richelle; RHO, Jong M. Genetic modifications associated with ketogenic diet treatment in the BTBRT+ Tf/J mouse model of autism spectrum disorder. **Autism Research**, v. 10, n. 3, p. 456-471, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.1682>. Acesso em: 09 nov. 2022.

NAPOLI, Eleonora; DUEÑAS, Nadia; GIULIVI, Cecilia. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. **Frontiers in pediatrics**, v. 2, p. 69, 2014.

NAVARRO, Fernando et al. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders?. **Nutritional neuroscience**, v. 18, n. 4, p. 177-185, 2015.

NEUMEYER, Ann M. et al. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 43, n. 7, p. 1623-1629, 2013.

NEWELL, C. et al. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2016; 7 (1): 37. 2016.

NIKOLOV, Roumen N. et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 39, n. 3, p. 405-413, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-008-0637-8>. Acesso em: 18 out. 2022.

NORIEGA, Daniela Briceno; SAVELKOUL, Huub FJ. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. **European journal of pediatrics**, v. 173, n. 1, p. 33-43, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297668/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ODOM, Samuel L. et al. Applying an implementation science framework for adoption of a comprehensive program for high school students with autism spectrum disorder. **Remedial and special education**, v. 35, n. 2, p. 123-132, 2014.

ÖNAL, Seda; VAR, Esra Çalık; UÇAR, Aslı. Davranışsal pediatrik besleme değerlendirmesi ölçeği (dpbdö)'ni Türkçe'ye uyarlama çalışması. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, v. 6, n. 1, p. 93-101, 2017.

OWEN-SMITH, Ashli A. et al. Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine use in a large insured sample of children with autism spectrum disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 17, p. 40-51, 2015.

PENNESI, Christine M.; KLEIN, Laura Cousino. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. **Nutritional neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 85-91, 2012. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1476830512Y.0000000003?journalCode=ynds20>. Acesso em: 12 nov. 2022.

PIWOWARCZYK, Anna et al. Gluten-and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 2, p. 433-440, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com.ez292.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s00394-017-1483-2>. Acesso em: 15 set. 2022.

PRICE, Donald D.; FINNISS, Damien G.; BENEDETTI, Fabrizio. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. **Annu. Rev. Psychol.**, v. 59, p. 565-590, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17550344/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

PULIKKAN, Joby et al. Gut microbial dysbiosis in Indian children with autism spectrum disorders. **Microbial ecology**, v. 76, n. 4, p. 1102-1114, 2018.

REICHEL, K. L.; KNIVSBERG, A.-M. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides?. **Nutritional Neuroscience**, v. 6, n. 1, p. 19-28,

2003. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415021000042839>. Acesso em 15 set. 2022.

REICHOW, Brian et al. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD): A systematic review. **Campbell Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1-116, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076956/>. Acesso em: 07 set. 2022.

RUSKIN, David N. et al. Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e65021, 2013.

SALOMONE, Erica et al. Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 10, p. 1277-1285, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855095/>. Acesso em: 22 set. 2022.

SALTER, Kerri; BEAMISH, Wendi; DAVIES, Mike. The effects of child-centered play therapy (CCPT) on the social and emotional growth of young Australian children with autism. **International Journal of Play Therapy**, v. 25, n. 2, p. 78, 2016. Disponível em: <https://www.apa.org/pubs/journals/features/pla-pla0000012.pdf>. Acesso em: 07 set. 2022.

SANTOS, Aline de Oliveira. Autismo infantil e as técnicas psicoeducacionais. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso, Brasília, 2009.

SCHRECK, Kimberly A.; WILLIAMS, Keith. Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. **Research in developmental disabilities**, v. 27, n. 4, p. 353-363, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891422205000600?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2022.

SEUNG, H. et al. The gluten-and casein-free diet and autism: Communication outcomes from a preliminary double-blind clinical trial. **Journal of Medical Speech Language Pathology**, v. 15, n. 4, p. 337, 2007. Disponível em: <https://go-gale.ez292.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?p=AONE&u=capes&id=GALE|A172803444&v=2.1&it=r>. Acesso em 22 out. 2022.

SHARP, William G. et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 43, n. 9, p. 2159-2173, 2013.

SILVA, Sofia V.; MALCATA, F. Xavier. Caseins as source of bioactive peptides. **International dairy journal**, v. 15, n. 1, p. 1-15, 2005.

SMITH, Jacklyn; RHO, Jong M.; TESKEY, G. Campbell. Ketogenic diet restores aberrant cortical motor maps and excitation-to-inhibition imbalance in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. **Behavioural brain research**, v. 304, p. 67-70, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432816300730?via%3Dihub>. Acesso em: 09 set. 2022.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STILLING, Roman M.; DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Microbial genes, brain & behaviour—epigenetic regulation of the gut–brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, v. 13, n. 1, p. 69-86, 2014. Disponível em: <https://go-gale.ez292.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?p=AONE&u=capex&id=GALE|A373257339&v=2.1&it=r>. Acesso em: 28 set. 2022.

STRATI, F. et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 5: 24. 2017.

TELES, Perolina Souza; CRUZ, Cândida Luisa Pinto. A prática esportiva como instrumento de inclusão: um estudo de caso sobre aprendizagem e desenvolvimento de aluno com transtorno do espectro autista (TEA). *Encontro Internacional de Formação de Professores e Fórum Permanente de Inovação Educacional*, v. 11, n. 11, 2018. Disponível em: <https://www.igi-global.com/article/writing-integrative-reviews-of-the-literature/167782>. Acesso em: 05 out. 2022.

TORRACO, Richard J. Writing integrative reviews of the literature: Methods and purposes. *International Journal of Adult Vocational Education and Technology (IJAVET)*, v. 7, n. 3, p. 62-70, 2016. Disponível em: <https://sageprofessor.files.wordpress.com/2017/10/writing-integrative-reviews-of-the-literature-methods-and-purposes.pdf>. Acesso em: 12 out. 2022.

TORRENTE, F. et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Molecular Psychiatry*, v. 7, n. 4, p. 375-382, 2002. Dis

TRUDEAU, Melanie S. et al. Dietary and supplement-based complementary and alternative medicine use in pediatric autism spectrum disorder. *Nutrients*, v. 11, n. 8, p. 1783, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724073/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

VALENTE, Flávia Xavier et al. B vitamins related to homocysteine metabolism in adults celiac disease patients: a cross-sectional study. *Nutrition journal*, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617727/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

VARELA, Beatriz; MACHADO, Pedro Guilherme Basso. Uma breve introdução sobre autismo. *Cadernos da Escola de Educação e Humanidades, Curitiba*, v. 1, n. 11, p. 25-39, 2016.

VIANA, Beatriz Alves; FURTADO, Luis Achilles Rodrigues; VIEIRA, Camilla Araújo Lopes. Invenção e estabilização: uma experiência com crianças autistas em dispositivos de Saúde Mental. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, v. 23, p. 313-336, 2020.

VIEIRA, Tamires dos Santos et al. Efeito da substituição da farinha de trigo no desenvolvimento de biscoitos sem glúten. *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 18, p. 285-292, 2015.

VOJDANI, A. et al. Infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocyte receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 16, n. 3, p. 189-199, 2003. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463200301600302>. Acesso em: 17 out. 2022.

WANG, Lv et al. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. **Applied and environmental microbiology**, v. 77, n. 18, p. 6718-6721, 2011.

WATANABE, Larissa Janaina Sayuri et al. DISBIOSE INTESTINAL E A CITOTOXICIDADE DA BACTÉRIA *Desulfovibrio* sp. sp. NOS SINTOMAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 7, n. 3, p. 123-133, 2018. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/146/142>. Acesso em: 25 set. 2022.

WHITELEY, Paul et al. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. **autism**, v. 3, n. 1, p. 45-65, 1999.

WHITELEY, Paul et al. Gluten-and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. **Frontiers in human neuroscience**, v. 6, p. 344, 2013. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540005/pdf/fnhum-06-00344.pdf>. Acesso em: 25 out. 2022.

WHITELEY, Paul et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. **Nutritional neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 87-100, 2010. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/147683010X12611460763922>. Acesso em 25 set. 2022.

WILLIAMS, Brent L. et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. **PloS one**, v. 6, n. 9, p. e24585, 2011.

WINBURN, Elizabeth et al. Parents' and child health professionals' attitudes towards dietary interventions for children with autism spectrum disorders. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 44, n. 4, p. 747-757, 2014.

for children, youth, and young adults with autism spectrum disorder: A comprehensive review. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 45, n. 7, p. 1951-1966, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578338/>. Acesso em: 17 nov. 2022.

ZEIDAN, Jinan et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. **Autism Research**, v. 15, n. 5, p. 778-790, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9310578/>. Acesso em: 02 out. 2022.

ZUCHETTO, A. T.; MIRANDA, T. B. Estado nutricional de crianças e adolescentes. **Revista digital. Argentina: Buenos Aires, Ano**, v. 16, 2011.