



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**DIETOTERAPIA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS COMPORTAMENTAIS E  
GASTROINTESTINAIS DO INDIVÍDUO AUTISTA**

**Bruna Luíza Alves Oliveira  
Bruno Redondo Marinho Ferro do Lago  
Orientadora: Maria Cláudia da Silva**

**Brasília, 2020**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**DIETOTERAPIA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS COMPORTAMENTAIS E  
GASTROINTESTINAIS DO INDIVÍDUO AUTISTA**

**Bruna Luíza Alves Oliveira  
Bruno Redondo Marinho Ferro do Lago  
Orientadora: Maria Cláudia da Silva**

**Brasília, 2020**

**Data de apresentação:** 06/08/2020

**Local:** Sala 2

**Membro da banca:** Daniela de Araújo Medeiros Dias e Simone Gonçalves de Almeida

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é classificado como um conjunto de desordens neurais que reflete no indivíduo um amplo leque de características específicas, destacando-se a dificuldade de comunicação e interação social, além de comportamentos com padrões repetitivos e restritos (DIAS *et al.*, 2018). Além disso, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais publicado em 2013 (DSM-V), o autismo é classificado como um “espectro” pois engloba diversos transtornos, tais como autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger.

O TEA é considerado uma doença de caráter genético e heterogêneo, apresentando diferentes padrões e variantes. Estudos sugerem que o mecanismo envolve tanto fatores genéticos como fatores epigenéticos e ambientais (CHENG, RHO, MASINO, 2017). Contudo, vale ressaltar que a etiologia do transtorno é determinada somente em 30 a 40% dos casos, sendo assim a grande maioria ainda de origem idiopática, ou seja, de causa desconhecida (SCHAEFER, MENDELSON, 2013).

Inicialmente, o termo autismo foi expresso em 1911 com o intuito de caracterizar uma perda constante no contato com a realidade, sendo ainda considerado apenas um sintoma de esquizofrenia (BLEULER, 1950). Em seguida, em 1943, Kanner o nomeou como distúrbio autístico do contato afetivo, definindo então as características comportamentais específicas, como o déficit de relacionamento social e comportamentos monótonos e estereotipados (KANNER, 1943). Um ano depois, em 1944, Asperger preconizou em seu estudo a definição de um distúrbio que ele denominou como psicopatia autística, manifestado pelo transtorno severo na interação social, afeto da fala, problemas motores e incidência apenas no sexo masculino. (ASPERGER, 1944).

Quanto a prevalência de autismo no mundo, somente em 1966 foi realizado o primeiro estudo para tabulação de dados epidemiológicos a respeito da doença. O estudo mostrou uma razão de prevalência de 4,5 diagnósticos a cada 10.000 crianças, de 8 a 10 anos de idade (LOTTER, 1966). Dentre as inúmeras pesquisas existentes, destaca-se a divulgada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) no ano de 2012, cujo expôs que a prevalência de TEA foi de 1 a cada 88 crianças com 8 anos de idade (BAIO, 2012). A mesma foi realizada novamente no ano de 2014, mostrando uma prevalência de

autismo em 1 a cada 59 crianças, observando-se, assim, um crescimento de 0,5% de casos em dois anos. A pesquisa ainda evidencia que a prevalência do transtorno varia de acordo com raça, idade e sexo, onde os avaliados do sexo masculino são quatro vezes mais propensos do que os de sexo feminino a serem diagnosticados, conjuntamente a uma maior prevalência em crianças brancas em comparação com crianças negras (BAIO, 2018).

Apesar de terem sido definidos os principais sinais e sintomas, a sintomatologia do TEA pode apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas. Assim, o fenótipo dos pacientes pode variar consideravelmente, visto que há vários graus de acometimento do transtorno, podendo incluir desde dificuldade de interação social, comunicação e desenvolvimento intelectual até indivíduos dotados de inteligência normal ou acima da média (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). Outras comorbidades também podem aparecer, como hiperatividade, distúrbios de sono e problemas gastrointestinais. Vale ressaltar que as disfunções e sintomas gastrointestinais são queixas frequentes dos pacientes diagnosticados com o transtorno, tais como, dor abdominal, diarreia, vômitos, regurgitação, seletividade alimentar, entre outros (BAPTISTA, 2013; BUIE *et al*, 2010).

Ademais, o eixo cérebro-intestino tem sido discutido de forma significativa, principalmente em alguns transtornos neuropsiquiátricos e diversas investigações clínicas recentes sugerem a existência de alterações na microbiota de pacientes autistas, classificada como disbiose intestinal. Essa alteração tem sido apontada como principal responsável pelo surgimento de anormalidades funcionais no trato digestório dos pacientes, tais como alterações na permeabilidade da mucosa intestinal e deficiência de enzimas dissacaridases (HARRIS; CARD, 2012).

Assim, foi feita uma relação dessas alterações funcionais com uma má absorção de proteínas grandes, se destacando o glúten, a gliadina e a caseína. Estas, por sua vez no trato gastrointestinal podem desencadear um processo inflamatório, onde passam para a corrente sanguínea devido a disfunção da permeabilidade da membrana, e através da circulação atingem o sistema nervoso central, se ligando a neuroreceptores criando uma atividade exacerbada e perturbando uma série de sistemas neurais, o que refletiria na sintomatologia (HARRIS; CARD, 2012).

O grau de dificuldade enfrentado pelas famílias com um indivíduo incluído no espectro do autismo revela um nível maior de tensão no sistema familiar. A dinâmica familiar sofre mobilizações dentro dos aspectos financeiros, psíquicos e sociais, tendo que lidar com a cronicidade dos sintomas comportamentais da síndrome, além de custos e

despesas com o tratamento, por exemplo (FÁVERO; SANTOS, 2005). Dessa forma, torna-se de extrema importância o esclarecimento de possíveis alterações clínicas em pacientes com TEA e suas respectivas soluções, com o objetivo de proporcionar uma melhora na qualidade de vida tanto dos pacientes como da família, com redução de gastos e custos, possível melhora comportamental além da redução de restrições enfrentadas no dia a dia pela condição clínica do indivíduo.

Diante do exposto, esse estudo tem como objetivo esclarecer os principais mecanismos envolvidos no TEA, dando destaque para as possíveis alterações gastrointestinais e relação com dietoterapia, enfatizando também a influência desses fatores na qualidade de vida tanto do paciente como do familiar.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Explicar as alterações gastrointestinais tais como alterações da microbiota intestinal, disfunções e anormalidades do TGI de indivíduos com TEA.

### **Objetivos secundários**

- Compreender a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o trato gastrointestinal (TGI) de forma a relacionar as alterações psíquicas do transtorno com as condições inflamatórias intestinais causadas pelo autismo em si e pela alimentação;
- Discutir a influência da dietoterapia nos sintomas comportamentais e gastrointestinais no transtorno do espectro autista (TEA).
- Relatar o uso de prebióticos e probióticos com a finalidade de modular a microbiota intestinal.

## **METODOLOGIA**

### **Tipo de estudo:**

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura.

### **Base de dados:**

As bases de dados pesquisadas foram: PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT e sites oficiais.

### **Palavras chaves:**

Os descritores utilizados foram: autismo, dietoterapia, dieta SGSC, alimentação, microbiota intestinal, sintomas gastrointestinais, eixo cérebro-intestino, permeabilidade intestinal, disbiose intestinal, deficiências nutricionais, peptídeos opióides, alergias alimentares, intolerâncias alimentares, probióticos, prebióticos, suplementação, gluten-free, casein-free, dietary.

### **Amostra:**

Foram selecionados 134 artigos, sendo 22 nacionais e 112 internacionais, publicados entre 2000 e 2020 (com exceção de 5 artigos publicados entre 1978 e 1998, que foram utilizados para uma melhor contextualização do tema). Primeiramente foram lidos os resumos e depois o artigo na íntegra.

O critério para inclusão foram os estudos que discorram sobre a influência da dietoterapia na saúde dos indivíduos autistas e sobre as alterações morfofuncionais encontradas nos portadores do espectro. Também foram incluídos estudos que ajudam a contextualizar o tema proposto neste trabalho. Dos 134 artigos pesquisados, 109 atenderam ao critério de inclusão e 17 foram descartados.

## SISTEMA GASTROINTESTINAL DO INDIVÍDUO AUTISTA

A integridade do sistema gastrointestinal é de extrema importância para o bom funcionamento do organismo como um todo. Alterações na integridade desse sistema podem causar diversos sintomas e disfunções metabólicas desde má absorção e deficiência de nutrientes, até alteração da permeabilidade intestinal e funcionamento do sistema imune.

Como já mencionado previamente, diversos estudos têm apontado o elevado número de autistas que sofrem com sintomas gastrointestinais como diarreia, constipação, distensão abdominal, gases, alergias e intolerâncias alimentares (KOHANE *et al.*, 2012). Além disso, segundo Parracho *et al.* (2005), alguns padrões comportamentais como irritabilidade, estereotípias, hiperatividade e distúrbios sociais e comunicativos foram encontrados com maior frequência em indivíduos autistas com sintomas gastrointestinais do que aqueles sem sintomas.

Entre as alterações gastrointestinais, alguns distúrbios funcionais tem sido frequentemente relatados em indivíduos com TEA, incluindo entre esses o aumento da permeabilidade intestinal, atividade enzimática deficiente das dissacaridases e disbiose intestinal. (WILLIAMS *et al.*, 2011).

Em 2008 saiu o primeiro estudo relatando possível causa genética entre TEA e sintomas gastrointestinais (CAMPBELL *et al.*, 2008). O mesmo trouxe evidências de uma variação funcional do gene MET, que funciona como receptor da tirosina quinase (PTK). Entre as funções da PTK, destaca-se a atividade mediadora da função imune e do desenvolvimento epitelial intestinal. Um polimorfismo no gene MET provoca uma hipofunção do receptor de PTK, prejudicando então o funcionamento correto dessa proteína, o que poderia explicar algumas possíveis alterações morfológicas do indivíduo com TEA e suas consequências, tais como aumento da permeabilidade intestinal ou alterações do funcionamento do sistema imune. (HSIAO, 2014).

Quanto a digestão de carboidratos, Williams *et al.* (2011) em um estudo experimental com indivíduos autistas com sintomas gastrointestinais examinou os níveis de transcrição de três enzimas dissacaridases presentes no intestino, encontrando valores reduzidos para todas as três. Além disso, 93,3% desses indivíduos apresentaram deficiência em pelo menos um dos cinco genes envolvidos na digestão ou transporte de carboidratos. A insuficiência dessas enzimas pode alterar a concentração de carboidrato no intestino, resultando no fornecimento anormal de substratos para as bactérias intestinais. Esse



mecanismo é um grande potencializador do quadro de disbiose, onde há mudanças significativas e composicionais na microbiota de indivíduo.

Por fim, a disbiose intestinal pode ser uma das principais responsáveis por algumas outras disfunções que o indivíduo autista pode chegar a apresentar. Essa descompensação de bactérias no lúmen intestinal pode ser associada a padrões e marcadores inflamatórios, podendo causar o aumento da permeabilidade intestinal, densidades mais altas de populações de linfócitos, e deposição de imunoglobulina IgG e complemento CQ1 na membrana do enterócito, determinando o aumento da ativação imunológica e, como consequência, causando piora do quadro inflamatório (WILLIAMS *et al.*, 2011).

Além disso, um estudo realizado por Saghazadeh *et al.* em 2019 mostrou evidências de baixas concentrações de citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-1Ra o que mais uma vez evidencia o padrão inflamatório que pode ser encontrado no sistema gastrointestinal nestes indivíduos.

## MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota pode ser definida como a presença de microorganismos no nosso sistema digestivo, desde a boca até o cólon, onde estes apresentam uma relação simbiótica com o ser humano, onde ambos saem beneficiados (GONÇALVES, 2014). Apenas no intestino humano, estão presentes 1kg de bactérias, com aproximadamente 9,9 milhões de genes bacterianos, fazendo com que a proporção de DNA do hospedeiro versus DNA do microbioma seja de 1:10 (LI *et al.*, 2017). Como se encontram dispostos através de todo o trato gastrointestinal, o que diferencia a ocorrência de uma maior concentração de certa espécie em determinada região está diretamente relacionado com as condições em que estas estão submetidas, como umidade, ph, temperatura, disponibilidade de nutrientes e presença de oxigênio (FIOCCHI; SOUZA, 2012).

A colonização das bactérias no trato gastrointestinal no corpo humano, se dá nos primeiros momentos de vida, na hora do parto, o bebê é exposto ao microbioma fecal, vaginal, cutânea materna e as bactérias ambientais às quais o recém-nascido é exposto durante o período pós-parto. A flora intestinal manifesta equilíbrio entre os 6 a 36 meses de vida da criança, onde já é possível discernir entre uma flora endógena constante, também chamada de resistente e uma ainda provisória, altamente sensível a estímulos externos, como fármacos, dietas e doenças (ROUND *et al.*, 2010). Subsequentemente ao longo da vida a microbiota sofre alterações de acordo com a idade, sexo e fatores ambientais (LI *et al.*, 2017).

O papel exercido pela microbiota é de suma importância visto que ao se estabelecerem no endotélio intestinal promovem o metabolismo de nutrientes essenciais para o nosso organismo, promovendo também a renovação epitelial por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), induzindo a produção de muco e exercendo uma função protetora, impedindo que organismos patogênicos entrem em contato direto com o endotélio intestinal. Além disso, uma microbiota intestinal desregulada está correlacionada a alergias, distúrbios autoimunes, doença inflamatória intestinal (DII) e distúrbios psiquiátricos (MANGIOLA *et al.*, 2016).

Na atualidade, as interações entre o intestino e o cérebro no TEA têm recebido notável atenção. A microbiota residente do trato gastrointestinal humano é diretamente associada ao sistema imunológico, metabolismo e sistema nervoso. Essas bactérias adaptadas ao intestino e seus metabólitos podem ter um papel crítico na fisiopatologia do

TEA (FATTORUSSO *et al.*, 2019). Um estudo recente, publicado em julho de 2019, mostra pontualmente essa associação entre a microbiota intestinal e o transtorno do espectro autista, evidenciando através de uma meta análise as concentrações de bactérias presentes na microbiota de indivíduos com o transtorno e em comparação com indivíduos saudáveis (XU *et al.*, 2019).

Os resultados do estudo foram notáveis, visto que foram avaliadas bactérias conceituadas como benéficas, que possuem uma relação de simbiose com o ser humano, trazendo efeitos positivos para nós, e bactérias ditas patogênicas, que tem por função causar um desequilíbrio da microbiota trazendo assim complicações ao meio em que se encontram, como uma maior permeabilidade intestinal devido a uma menor produção de muco (XU *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2011).

O muco por sua vez está diretamente relacionado com a bactéria *Akkermansia muciniphila*, cuja fonte de energia provém da mucina, uma glicoproteína, sendo assim uma bactéria mucolítica. Os resultados encontrados em relação a ela foram de que a *Akkermansia* no total de microbiota detectada foi de 0,1% em participantes com TEA em comparação com 0,2% em crianças em desenvolvimento típico, sendo assim possível justificar uma maior permeabilidade intestinal devido a uma menor camada de muco (BELZER, DE VOS, 2012; XU *et al.*, 2019).

Quanto às *Bacteroides*, que são classificadas como bactérias anaeróbias e gram-negativas, mostraram que a porcentagem dessas no total da microbiota detectada era de 10,2% em crianças com TEA e 14,3% em crianças com desenvolvimento típico, o que é algo a ser estudado, pois esta é uma das bactérias em maior abundância no nosso intestino e também podem estimular um ambiente anti-inflamatório, logo com uma menor permeabilidade intestinal (WEXLER, GOODMAN, 2017; XU *et al.*, 2019).

As *bifidobactérias*, que são classificadas como anaeróbias e gram-positivas, são utilizadas como probiótico para a modulação da microbiota, alterando a composição intestinal através da produção de ácido láctico, diminuindo a competição entre bactérias benéficas e maléficas, reduzindo também a inflamação. Os resultados da meta-análise mostraram 2,2% de *Bifidobacterium* na microflora total detectada de crianças com TEA, enquanto a porcentagem em crianças em desenvolvimento típico foi de 4,2% (SAAD, 2006; XU *et al.*, 2019).

Além disso, os estudos apresentaram que os avaliados com TEA tinham uma concentração menor de *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *E. coli* e *Enterococcus*

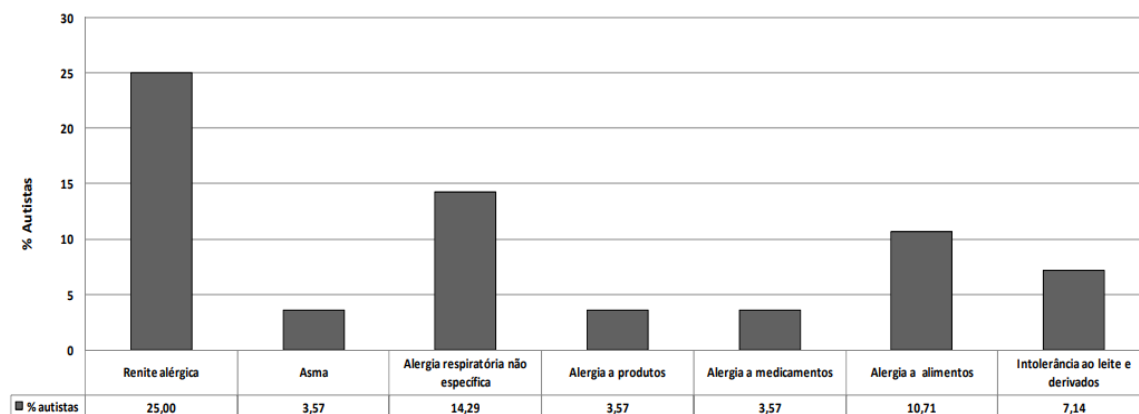
e uma maior concentração de *Faecalibacterium* e *Lactobacillus*, e uma concentração levemente aumentada de *Ruminococcus* e *Clostridium*. É possível que os níveis reduzidos de bactérias benéficas combinados com os níveis aumentados de bactérias nocivas, e seus metabólitos tóxicos ao nosso corpo, sejam um fator de risco para os sintomas de TEA (XU *et al.*, 2019).

## ALERGIAS E INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES

Um estudo publicado na Universidade de Iowa no ano de 2018 relatou que crianças com transtorno do espectro autista têm duas vezes mais chances de sofrerem com alergias alimentares do que crianças sem o espectro (XU *et al.*, 2018). Nesses indivíduos, sintomas de disfunção do sistema imune, como frequentes infecções, alergias respiratórias e cutâneas também foram fortemente observados (LYALL *et al.*, 2015). Em adição a isso, essas disfunções são apontadas como possíveis causadoras de condições neuro inflamatórias. (QUIRINO; LIMA; GONÇALVES, 2019).

Em 2011, um estudo de caso-controle identificou em indivíduos autistas elevada prevalência de patologias associadas ao sistema imunológico, incluindo doenças respiratórias não específicas, asma, rinite alérgica e alergia a alimentos, com destaque para intolerância de leite e derivados. Tais resultados podem ser verificados na figura 01 (SILVA, 2011).

**Figura 1** - Prevalência de patologias em autistas de um estudo caso-controle



Fonte: Silva, 2011.

Seguindo essa linha de raciocínio, Lyall *et al.* (2015) em um estudo contínuo de caso-controle realizado em diversas regiões da Califórnia identificou significativa associação com a presença de alergias alimentares em autistas quando comparado aos controles, com destaque para laticínios, nozes e frutas. Além disso, os pesquisadores também relataram possível associação de maiores escores para estereotipias quando havia presença de alergias nesses indivíduos, embora esse aumento tenha sido considerado

modesto (LYALL *et al.*, 2015). Mais recentemente, um outro estudo realizado através da pesquisa de dados coletados pela NHIS (pesquisa anual de saúde contínua realizada nos Estados Unidos, onde são coletadas informações através de entrevistas domiciliares da população americana) selecionou todas as crianças entre 3 e 17 anos de idade que se incluíam em alergias alimentares e/ou diagnóstico de autismo. Os resultados encontrados mostraram que crianças diagnosticadas com TEA possuem maior prevalência de alergias alimentares quando comparada a crianças saudáveis (11,25% contra 4,25%), concluindo ainda que a associação do transtorno com alergias alimentares se mostrou significativa em todos os subgrupos de idade, sexo e etnia (XU *et al.*, 2018).

Alguns estudos mais antigos ainda sugeriram que anticorpos do tipo IgA, IgG, IgM e IgE total estavam aumentados em crianças com TEA, além de relatarem um desequilíbrio nos subconjuntos de células T, o que indica baixo número de células positivas para interferon- $\gamma$  e IL-2 do tipo TH1 (LUCARELLI *et al.*, 1995; GUPTA *et al.*, 1998). Ademais, o glúten (do trigo, centeio, cevada e aveia) e a caseína (em laticínios) tem sido coadjuvantes destaques quando se fala sobre hipersensibilidade alimentar em autistas. Em um estudo com 150 crianças diagnosticadas com TEA, 87% desses apresentaram anticorpos do tipo IgG ao glúten, contra 1% do grupo controle. Em relação a caseína, 90% das crianças autistas apresentaram IgG para essa proteína, contra 7% do grupo controle, deixando forte evidências de uma anormalidade do sistema imune quanto a ingestão desses alimentos, principalmente (CADE *et al.*, 2000).

## **RELAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES PSÍQUICAS DO TEA COM A INGESTÃO DE PROTEÍNAS**

Há muitos anos vêm sendo relatada uma forte teoria sobre a relação da ingestão de glúten e caseína com sintomas neurocomportamentais e gastrointestinais em autistas. A discussão iniciou-se em 1961, quando Hans Asperger sugeriu uma possível ligação entre doença celíaca e o autismo. Isso porque estudos prévios identificaram na urina desses indivíduos elevadas concentrações de peptídeos, aminoácidos e outros metabólitos derivados do metabolismo de proteínas (SILVA, 2011).

A caseína, é uma proteína do tipo fosfoproteína encontrada no leite fresco. Estas encontram-se com frequência no leite de mamíferos, sendo cerca de 80% da proteína totais encontrada no leite de vaca e entre 20% e 45% no leite humano. A caseína advinda de outras fontes diferentes da mãe não possuem mesma fórmula estrutural (BRASIL *et al.*, 2015). Já o glúten é uma mistura complexa de centenas de proteínas associadas, porém distintas, principalmente compostas por gliadina e glutenina, encontradas em cereais como trigo, cevada, centeio e malte (WIESER, 2007).

Pesquisadores apontaram que as proteínas do glúten e da caseína possuem estrutura molecular similar, onde ambas são metabolizadas em peptídeos denominados gliadorfina (quebra da proteína do glúten) e casomorfina (quebra da proteína da caseína) (LANGE; HAUSER; REISSMANN, 2015). Tais peptídeos possuem longas cadeias de aminoácidos e precisam de um correto funcionamento do sistema gastrointestinal para serem devidamente quebrados e absorvidos. Vale ressaltar que esses peptídeos possuem propriedades moleculares semelhante aos peptídeos opióides endógenos. Dessa forma, foi postulada então a teoria do excesso de peptídeos opióides no sistema nervoso central em indivíduos autistas (MARCELINO, 2010).

O sistema opióide endógeno é formado por receptores e peptídeos ligantes distribuídos pelo sistema nervoso central e alguns tecidos periféricos, incluindo o sistema imunológico, cardiovascular, endócrino e gastrointestinal (BODNAR, 2009). Os receptores opióides são normalmente ativados por peptídeos endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) produzidos em resposta a estimulações nocivas (TRESKOT *et al.*, 2008). A ativação desses receptores resulta em uma ampla variedade de respostas fisiológicas, incluindo analgesia supra-espinhal, depressão, euforia, diminuição da motilidade

gastrointestinal, secreções neuroendócrinas, alterações do perfil locomotor e sedação (BODNAR, 2020).

Quando há uma permeabilidade intestinal aumentada, os peptídeos oriundos da digestão do glúten e da caseína (gliadorfina e casomorfina) possuem capacidade de atravessar a parede intestinal, entrar na corrente sanguínea e penetrar no sistema nervoso central (SNC). Quando no SNC, esses peptídeos atuam como agonistas, se ligando aos receptores opióides, mimetizando os efeitos de substâncias opióides no cérebro (WHITELEY *et al.*, 2013).

Panksepp (1978, 1979) foi um dos primeiros pesquisadores a relacionar o excesso de opióides com o comportamento de indivíduos autistas. Utilizando um modelo animal, o mesmo chegou a conclusão de que o excesso de casomorfina induz ao comportamento de apatia e isolamento social. Logo em seguida, observou que animais expostos a drogas opióides desenvolveram comportamento semelhante ao observado em crianças autistas. A partir daí, diversos trabalhos reforçam sua teoria, relacionando o excesso de opióides no cérebro com ataques epiléticos, esquizofrenia, e, principalmente, a alteração na transmissão de impulsos nervosos (SILVA, 2011).

Dessa forma, as alterações causadas pelo excesso de peptídeos opióides provindos da ingestão de glúten e caseína foram apontadas como causadoras de efeitos negativos na atenção, maturação cerebral, interação social e aprendizado, conforme demonstrado na figura 2. Portanto, foi levantada a hipótese de que dietas apropriadas podem facilitar o processo de aprendizado, comportamento social, funcionamento cognitivo e habilidades comunicativas em indivíduos com autismo (MILLWARD *et al.*, 2008).



**Figura 2** – Teoria do excesso de peptídeos opióides em indivíduos autistas



## DIETOTERAPIA E AUTISMO

### GLÚTEN E CASEÍNA

Durante anos os estudos relacionados a intervenções dietéticas em indivíduos autistas tem avaliado a melhora dos quadros clínicos com a adesão de alguma dieta. Essas consistem principalmente em dietas sem glúten (SG), sem caseína (SC) ou combinadas, sem glúten e sem caseína (SGSC). Seguindo com o raciocínio, diversos tópicos são abordados e discutidos, relacionando a intervenção dietética com melhoras comportamentais, incluindo os mecanismos de comunicação e uso da linguagem, atenção e concentração, integração e interação social, padrões de comportamento repetitivos ou estereotipados e hiperatividade (WHITELEY *et al.*, 2013).

Em 2016, Ghalichi *et al.* (2016) realizaram um ensaio onde foi avaliado o efeito da dieta sem glúten (SG) nos sintomas gastrointestinais e comportamentais. O estudo perdurou por apenas 6 semanas, 42 dias, porém apresentou resultados muito satisfatórios. Onde os sintomas gastrointestinais obtiveram uma redução de 57,56% no grupo que recebia dieta SG, salientando o sintoma que obteve maior redução foi o da constipação, onde dos 19 acometidos, apenas 2 mantiveram-se com o sintoma. Já em relação ao sintomas comportamentais, a comunicação e os comportamentos estereotipados apresentaram melhoras consideráveis, levando-se a crer de que estas melhorias podem ser atribuídas ao início do tratamento e caso o estudo durasse mais poderia-se obter melhores resultados (GHALICHI *et al.*, 2016).

Posteriormente, James Adams *et al.* (2018) elaboraram um estudo com tratamento cego de 12 meses, randomizado, controlado, e com intervenção nutricional, onde incluiu além da dieta SGSC a introdução de suplementos nutricionais, tais como minerais e vitamínicos, ácidos graxos essenciais e enzimas digestivas. O mesmo evidenciou que mesmo com a aplicação de apenas 5 meses de dieta, os resultados mais promissores foram nos âmbitos de irritabilidade, hiperatividade, letargia, comunicação e socialização. Além disso, até os sintomas gastrointestinais clássicos obtiveram resultados favoráveis, onde a diarreia, o cheiro das fezes e constipação obtiveram as melhores mudanças, logo, melhores resultados (ADAMS *et al.*, 2018).

Contudo, Knivsberg *et al.* (1995) preconiza que para que um estudo possa ter validade de análise, deve haver a implementação da dieta SGSC por no mínimo 6 meses

(KNIVSBERG *et al.*, 1995). Sendo assim, em 2010, Whiteley *et al.* realizaram uma análise de 24 meses, randomizada, controlada e cega onde foram analisadas 72 crianças, separadas em dois grupos, sendo feitas verificações nos períodos de 8 meses, 12 meses e 24 meses. Ao final desse estudo, pode-se interpretar que o grupo que recebia dieta já mostrava resultados promissores ao grupo controle nos 8 meses de estudo, onde as principais melhoras observadas foram nos sintomas de hiperatividade, comunicação e uso da linguagem, integração e interação social. Já ao final do estudo, aos 24 meses, as características que obtiveram os melhores resultados foram os de comportamentos repetitivos e estereotipados e de comunicação social (WHITELEY *et al.*, 2010).

Já González-Domenech *et al.* (2019) realizaram um estudo com duração de 12 meses, com o intuito de avaliar a relação da dieta SGSC com a melhora comportamental de 40 crianças avaliadas. O estudo contou também com uma avaliação bioquímica da vitamina D, ácido fólico e o mais interessante, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou IGF-1 que tem como papel aumentar e estimular a síntese proteica, além de evitar a perda da atividade da colina acetiltransferase (OLIVEIRA, 2011; LEWIS, 1993). Porém o estudo obteve algumas adversidades para que se possa extrair informações precisas e conclusivas, visto a ocorrência da evasão de crianças, do total de 40 que iniciaram, apenas 29 terminaram. Contudo os resultados encontrados expuseram que de fato há uma melhora nos distúrbios comportamentais, apesar disso, uma melhora não significativa, semelhante a comparação dos exames bioquímicos, onde não mostraram grandes diferenças em relação ao começo da dieta (GONZÁLEZ-DOMENECH *et al.*, 2019).

Tomando como partida outro ponto de vista sobre o uso da dieta SGSC, é possível também encontrar estudos que relatam que tal intervenção não traz mudanças significativas para melhoras comportamentais dos indivíduos com TEA. Como exemplo, um estudo de revisão sistemática publicado no Jornal Europeu de Nutrição, no ano de 2017, selecionou 6 estudos randomizados controlados com 214 participantes ao todo. Dos 6 estudos, 3 deles, ou seja, 50% do total, encontraram diferenças significativas nos indivíduos após o uso da dieta, incluindo melhorias na comunicação, interação social, cognição, contato visual e isolamento social. Apesar de 50% dos estudos avaliados terem tido resultados positivos, sem nenhum efeito adverso relatado, a conclusão da meta análise foi: "A evidência disponível limitada sugere que não há evidência consistente para apoiar o uso de uma dieta SGSC em crianças com TEA" (PIWOWARCZYK *et al.*, 2018). Ou seja, uma porcentagem

de 50% não foi avaliada como promissora no uso da dieta, o que nos faz questionar os critérios de validação de sucesso ou não da intervenção dietética.

Outro estudo de revisão realizado por Millward (*et al.*, 2008) foi publicado 3 vezes no periódico: em 2004, 2008 e 2019. O objetivo da revisão foi determinar a eficácia da dieta SG e/ou SC como uma intervenção para melhorar o comportamento, o cognitivo e o funcionamento social de indivíduos autistas. O critério de inclusão para os estudos selecionados foi todos os estudos randomizados controlados com eliminação de glúten, caseína ou ambos, da dieta de pessoas com TEA. Como conclusão dessa revisão, o autor relata que os resultados encontrados foram apenas três efeitos significativos à favor da dieta, sendo esses melhora dos sintomas em geral, melhora no isolamento social e melhorias gerais nas habilidades de se comunicar e interagir, relatando, por fim, que "embora a adesão às dietas de exclusão seja grande, as evidências da efetividade das dietas, são pobres" (MILLWARD *et al.*, 2008). Ou seja, mais uma vez, mesmo com a melhora dos sintomas previamente mencionados, a efetividade das dietas não foram consideradas como promissoras.

## **PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS**

Os prebióticos podem ser elucidados como um substrato energético, não digerível, que afeta de forma positiva a microbiota intestinal, estimulando o crescimento das bactérias benéficas, visando assim a maior prevalência dessas (FERREIRA, 2014). Habitualmente estes estão disponíveis em formas de açúcares ligados, como oligossacarídeos e polissacarídeos de cadeia curta, fibras alimentares solúveis e insolúveis (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008). Consoante com a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), existem três medidas para se rotular um prebiótico, estes são a habilidade de se resistir a digestão do hospedeiro, ser fermentável pela microbiota intestinal e que estimulem, em particular, o crescimento e/ou atividade de bactérias intestinais benéficas para a saúde (GIBSON *et al.*, 2017).

Já os probióticos, de acordo com as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, podem ser estabelecidos como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA, 2011) seja, alterando o tipo de microbiota, estimulando a produção de muco, apurando as respostas imunes e/ou

expelindo patógenos no trato gastrointestinal. Podendo ser administrados de inúmeras formas como suplementos manipulados e em forma de alimentos como o kefir, kombucha e iogurtes (NG *et al.*, 2019).

Uma meta-análise realizada em 2012 por Ritchie e Romanuk, investigou 74 artigos, dos quais retratavam pesquisas sobre doenças gastrointestinais como síndrome do intestino irritável (SII), diarreia infecciosa (DI), diarreia associada a antibióticos (DAA), enterocolite necrosante (EN), diarreia do viajante (DV), doença de *Clostridium difficile* (DCD) e a sua relação com a ingestão de probióticos com o intuito de apurar a melhora. Os tempos de tratamento vão desde 2 semanas até 240 semanas, além de que este também expõe a dose ideal de recomendada para tratamento para que ocorra os melhores resultados sendo estas  $1-5,5 \times 10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$  UFC / dia. Ademais, foram apresentados que os resultados com maior indicativo de melhora foram os SII, DAA e DCD (RITCHIE; ROMANUK, 2012).

Com isso, é possível assimilar que os probióticos podem sim ser benéficos ao nosso corpo e podem também ser usados como tratamento para disbioses e sintomas gastrointestinais, sinais clássicos observados no autismo (HSIAO, 2013). Conforme relatado previamente, os indivíduos com TEA tendem a possuir uma alterada composição da microbiota, com concentrações menores de *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *E. coli* e *Enterococcus* e maiores de *Faecalibacterium* e *Lactobacillus*. Sendo assim, Tomova em 2015 avaliou se seria possível melhorar a composição da microbiota do indivíduo autista através da suplementação de probióticos, estes compostos por 3 cepas de *Lactobacillus* (60%), 2 cepas de *Bifidobacterias* (25%) e uma cepa de *Streptococcus* (15%), onde eram administrados 3 vezes ao dia, durante 4 meses. Para um estudo realizado em 4 meses, os resultados são muito interessantes visto que os níveis de *Firmicutes* e uma das cepas de *Bifidobacterium* diminuíram substancialmente, por outro lado em sua concentração total aumentou, atingindo níveis de indivíduos saudáveis, porém a concentração relativa de *Lactobacillus* acabou dobrando, visto que o probiótico era 60 % de *Lactobacillus* em sua composição. Outro ponto de grande ressalva foram os níveis de citocinas, que se encontraram em menor concentração no plasma das crianças autistas do que em comparação ao grupo controle de crianças saudáveis, levando-se a crer que há uma relação positiva entre os níveis de citocina e a gravidade do autismo (TOMOVA, 2015).

Já Grimaldi realizou um estudo em que avaliava os efeitos que o galactooligossacarídeo, um prebiótico, tem sobre a melhora nos sintomas gerais do autismo. O estudo durou 6 semanas, tendo em vista que o estudo avaliou dois tipos de dieta, a dieta

restritiva, que no caso seria a SGSC e uma dieta irrestrita, onde já foram observadas redução nos escores de dor abdominal e evacuação (GRIMALDI, 2018). Assim, ao se explorar a relação do prebiótico com a melhora dos sintomas, foram-se observados melhoras nos metabólitos na urina, como por exemplo uma maior excreção de creatinina, creatina e citrato e uma redução na excreção de fenilalanina e  $\beta$ -hidroxibutirato (GRIMALDI, 2018; NG, 2019).

Além disso, outro estudo muito interessante realizado nos Estados Unidos, onde haviam dois grupos, onde um recebia colostro bovino e o outro uma combinação de colostro bovino com *Bifidobacterium infantis* administrados uma vez ao dia durante 12 semanas encontraram resultados perceptíveis. Apesar de o estudo ter durado apenas 12 semanas, houve uma redução na frequência de sintomas gastrointestinais, dos quais gases e dor abdominal foram os de maior destaque, em ambos os grupos. Uma redução nos escores de irritabilidade e estereótipos no grupo que recebeu apenas colostro bovino também foi verificada, justificados possivelmente pela redução de Tnf- $\alpha$  ou Fator de Necrose Tumoral, uma citocina pró-inflamatória (SOUZA *et al.*, 2005) e o IL-13, reforçando assim uma possível relação positiva entre os níveis de citocina e a gravidade do autismo, como foi avaliado por Tomova (SANCTUARY, 2019; NG, 2019).

Mesmo assim, caso as terapias não funcionem para que a microbiota seja regulada e normalizada a índices saudáveis, há um intervenção mais invasiva, denominada Transplante de Microbiota Fecal (FMT), que consiste em consiste na infusão ou enxerto de fezes de um doador saudável no intestino de um receptor, com o objetivo de auxiliar no tratamento da disbiose intestinal e suas complicações (SILVA JÚNIOR, 2012), se mostrando extremamente eficaz quanto ao tratamento de DIIs e SIIs além de que muito eficiente quanto ao tratamento de infecções causadas pelo *Clostridium difficile*, causador de diarréias (EVRENSEL; CEYLAN, 2016).

No tocante a relação do FMT com os sintomas gastrointestinais do indivíduo autista, os estudos relacionados são muito favoráveis, onde Kang *et al.* (2017) avaliou uma melhora de 80% nos sintomas gastrointestinais com destaques para a constipação, diarréia, indigestão e dor abdominal em um estudo realizado com 18 crianças. O fato mais surpreendente foram que as melhoras comportamentais persistiram em até 8 semanas após o término do tratamento (KANG *et al.*, 2017). Notavelmente Kang *et al.* (2017) em 2019 publicou um estudo onde fez o acompanhamento dessas mesmas 18 crianças após 2 anos da intervenção realizada, reforçando que as melhoras gastrointestinais se mantiveram e os

sintomas relacionados obtiveram índices ainda melhores, frisando também uma maior concentração de *Bifidobactérias* e uma maior variabilidade de bactérias na microbiota (KANG *et al.*, 2019). Mostrando assim que este tipo de terapia é segura e eficiente na redução expressiva de distúrbios gastrointestinais e sintomas de autismo, modulando o microbioma intestinal e aumentando a diversidade microbiana intestinal (ADAMS *et al.*, 2019).

### ÔMEGA 3

Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs - polyunsaturated fatty acids) do tipo ômega 3 são nutrientes essenciais para o nosso organismo, ou seja, precisam ser adquiridos por meio de fontes alimentares, pois não somos capazes de sintetizá-los (SIMOPOULOS, 2008). O ômega 3 pode ser considerado uma família de ácidos graxos essenciais, sendo dividido em três grupos: o ácido eicosapentaenóico (EPA), o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA). Os mesmos são encontrados em elevadas quantidades no cérebro, onde participam de diversas funções, como nos mecanismos de crescimento e sobrevivência neuronais, fluidez da membrana, neurotransmissão, neurogênese, plasticidade sináptica, além de possuírem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (CRUPI, MARINO, CUZZOCREA, 2013; DYALL, 2015).

Recentemente houve um aumento significativo dos estudos sobre o uso de ômega 3 como tratamento alternativo para diferentes distúrbios mentais (AGOSTONI *et al.*, 2017). Isso se deve ao fato de que a deficiência de ácidos graxos dessa classe tem sido frequentemente relatada em indivíduos portadores de doenças neurológicas, incluindo transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), depressão, esquizofrenia e autismo (MISCHOULON, FREEMAN, 2013; ASSISI *et al.*, 2006). Levando isso em consideração, alguns estudos têm implicado anormalidades nos níveis sanguíneos de ômega 3 em indivíduos autistas quando comparados a indivíduos controles, mostrando que portadores de TEA possuem concentrações reduzidas de DHA, EPA e ALA (MAZAHERY *et al.*, 2017). Esses achados podem estar relacionados com a baixa ingestão de alimentos fontes desse ácido graxo e/ou fatores genéticos (BROWN; AUSTIN, 2011).

Considerando que os PUFAs são fundamentais para o correto desenvolvimento e maturação cerebral (BAZINET; LAYE, 2014), as baixas concentrações desses ácidos graxos encontradas nos autistas poderia exercer influência na sintomatologia do espectro.

Sendo assim, intervenções nutricionais visando as propriedades anti-inflamatórias do ômega 3 são candidatas promissoras como auxílio no tratamento dos sintomas, uma vez que esses poderiam modular componentes neuroinflamatórios em indivíduos portadores de TEA (MADORE *et al.*, 2016).

Em 2007, Amminger *et al.* realizou um estudo experimental randomizado e duplo cego de seis semanas com a suplementação de DHA e EPA em crianças com autismo. Os resultados finais encontrados mostraram melhoras nos sintomas, especialmente nos âmbitos de estereotipias e hiperatividade (AMMINGER *et al.*, 2007). Já em 2013, Voigt *et al.* realizou um outro experimento controlado, randomizado e duplo cego com 48 crianças autistas entre as idades de três a dez anos. O estudo contou com metade dos participantes sob uma suplementação dietética de DHA de 200 mg por dia e a outra metade com o placebo, durante seis meses. Ao final do experimento, os resultados encontrados foram uma mudança favorável na comunicação funcional relatada por professores dessas crianças com autismo que receberam suplementação de DHA (VOIGT *et al.*, 2013).

Em seguida, Bent *et al.* (2014) realizou um estudo controlado, randomizado e com avaliação controlada pela internet com 57 crianças diagnosticadas com TEA, entre as idades de cinco e oito anos, com uma testagem de seis semanas de tratamento. Entre essas, 29 receberam suplementação de 1,3 g de ômega 3 (1,1g de DHA + EPA) enquanto as outras 28 receberam a mesma quantidade de placebo. No final do estudo, foram encontradas melhorias estatisticamente significativas no grupo que recebeu a suplementação do ácido graxo para estereotipias e letargia (BENT *et al.*, 2014).

Mais recentemente, em 2015, um estudo experimental realizado com crianças e adolescentes autistas (entre 7 -18 anos) com a suplementação de ácidos graxos ômega 3 por doze semanas mostrou resultados promissores entre os níveis de ômega 3 e mudanças nos principais sintomas de indivíduos autistas (OOI; WENG; JANG, 2015). Além disso, duas meta análises publicadas em 2017 mostraram que a suplementação com ômega 3 leva a melhorias significativas nos diferentes sintomas de TEA, incluindo hiperatividade, letargia, estereotipia e interesses e comportamentos repetitivos e restritos (CHENG *et al.*, 2017; MAZAHERY *et al.*, 2017).

Contudo, vale ressaltar que a disponibilidade de tais evidências nem sempre estão de acordo por conta da heterogeneidade dos métodos empregados pelos estudos, como tamanho da amostra, seleção de critérios, dosagens diferentes de PUFAs ômega 3 e duração do experimento. Outro ponto relevante a se levantar seria a limitação da metodologia de



aplicação de escalas e testes neuropsicológicos, levando conseqüentemente a resultados enviesados (AGOSTONI *et al.*, 2017).

## VITAMINA D

A vitamina D pode ser classificada como uma vitamina ou hormônio lipossolúvel, se diferenciando das demais pelo fato da sua produção ser mediada principalmente pela exposição à raios ultravioletas do tipo B (UVB) através da exposição solar, tendo uma menor fração que pode ser adquirida por meio da ingestão alimentar (WEBB *et al.*, 1990). Entre as suas funções, a regulação da homeostase óssea através do controle da absorção de cálcio e fósforo é a mais relatada. Contudo, com o passar dos anos, o papel da vitamina D têm se mostrado importante em diversos mecanismos extra-esqueléticos, como a modulação do sistema imunológico e participação em algumas funções neurais, como no desenvolvimento e maturação cerebral (CAPRIO *et al.*, 2017; KESBY *et al.*, 2011; EYLES; BURNE; MCGRATH, 2013). De acordo com os guias da ENDO (Endocrine Society), a deficiência de vitamina D pode ser definida como níveis séricos de 25 (OH)D (25 - hidroxivitamina D, principal metabólito circulante da vitamina D) abaixo de 50 nmol/L. Já a sua insuficiência é classificada como níveis séricos de 25 (OH)D variando entre 52,5 e 72,5 nmol/L (HOLICK *et al.*, 2011).

Um crescente corpo de estudos tem relacionado a deficiência de vitamina D com o autismo e seus sintomas. Diferentes pesquisas e metanálises vem mostrando que crianças e adultos diagnosticados com TEA possuem níveis séricos de 25 (OH)D significativamente mais baixos em comparação a controles saudáveis, sugerindo ainda que a deficiência de vitamina D pode representar fator de risco para o desenvolvimento do espectro (GONG *et al.*, 2014; FERNELL *et al.*, 2015; ENDRES *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016). Além disso, tais níveis mais baixos de 25 (OH)D foram também relacionados com maior gravidade dos sintomas relacionados ao autismo (SAAD *et al.*, 2016; FENG *et al.*, 2017).

Caprio *et al.* (2017) explica que a vitamina D pode reduzir a gravidade dos sintomas do TEA através da modulação da neuroinflamação justamente por possuir propriedades anti-inflamatórias, aumentando às células T reguladoras e estimulando positivamente o agente antioxidante glutathiona (CANNELL, 2013; HUANG *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2016). Também é relatado que a vitamina D pode exercer papel contra desordens autoimunes através do estímulo da citocina antiinflamatória IL-10 (BAKDASH *et al.*, 2014), e os níveis

séricos de 25 (OH)D podem também influenciar o perfil alterado de neurotransmissores observados em autistas, aumentando os níveis de serotonina e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (KANEKO *et al.*, 2015).

A primeira evidência de que a suplementação de vitamina D poderia de fato auxiliar na melhora dos principais sintomas do autismo foi relatada por Jia *et al.* em 2015. O estudo descreve o caso de um menino autista de dois anos e oito meses com deficiência severa de vitamina D, cujos sintomas relacionados ao espectro melhoraram significativamente após a suplementação de colecalciferol (150.000 UI administrados via intramuscular todo mês, associados a 400 UI administrados por via oral todo dia) durante 2 meses (JIA *et al.*, 2015). Em seguida, um outro estudo do tipo transversal de 3 meses realizado em 2016 avaliou os efeitos da suplementação de colecalciferol (300 UI/kg/dia) em 122 crianças autistas. Os resultados mostraram melhora significativa nos escores CARS (Childhood Autism Rating Scale) quando o objetivo dos níveis séricos de vitamina D foram alcançados (25 (OH)D > 75 nmol/L) (SAAD *et al.*, 2016). Em 2017, Feng *et al.* também encontrou reduções notáveis nos escores de CARS em crianças portadoras do espectro após administração de colecalciferol (150.000 UI/mês via intramuscular + 400 UI/dia via oral), sem relatos de toxicidade (FENG *et al.*, 2017).

Assim, diversos estudos foram surgindo relatando resultados semelhantes com os previamente abordados neste tópico, como o estudo randomizado e duplo cego realizado por Saad *et al.* em 2018, onde 109 crianças diagnosticadas com TEA foram submetidas a suplementação de 300 UI/kg/dia de colecalciferol durante 4 meses, com resultados evidenciando melhora significativa nos sintomas do autismo (SAAD *et al.*, 2018). Jia *et al.* também em 2018 relatou que os sintomas relacionados ao TEA melhoraram notavelmente durante a suplementação de colecalciferol, destacando tal melhora para quando os níveis séricos de 25 (OH)D excederam 100 nmol/L, abordando também que quando a terapia com vitamina D foi interrompida e os níveis séricos de 25 (OH)D caíram para valores menor que 75 nmol/L, os sintomas pioraram (JIA *et al.*, 2018). Contudo, os resultados encontrados indicam que a manutenção dos níveis séricos de 25 (OH)D acima de 100 nmol/L pode ser crucial para a percepção dos efeitos benéficos da terapia com vitamina D em indivíduos autistas (INFANTE *et al.*, 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transtorno do espectro autista começou a ser estudado em 1911 visto que ainda era considerado sintoma da esquizofrenia, porém apenas 55 anos depois houve um estudo de prevalência onde já mostrou resultados significativos e hoje se mostra sendo um transtorno que está emergindo cada vez mais. Porém existem dois lados a serem analisados, o lado de melhora na qualidade e na eficácia do diagnóstico, não o confundindo com outras desordens, e o lado de que de fato o número de acometidos está aumentando, expondo assim que é necessário um maior estudo para que se possa avaliar as causas, visto que 70 a 60% são de causas idiopáticas.

Um número considerável de evidências já comprovou que indivíduos autistas tendem a apresentar alterações morfofuncionais no sistema gastrointestinal, com destaque para quadros de disbiose intestinal. O desequilíbrio da microbiota residente no nosso intestino está intimamente associado a alterações no funcionamento do próprio sistema gastrointestinal, além do sistema imunológico, do metabolismo e até mesmo no sistema nervoso. Apesar de ainda não se saber exatamente os mecanismos envolvidos nas alterações da composição da microbiota, a deficiência de genes envolvidos na digestão e transporte de carboidratos observadas fortemente em autistas parece favorecer o acúmulo desse macronutriente no ambiente intestinal, resultando no fornecimento exacerbado de substratos para as bactérias intestinais, fator esse que favorece a instalação do quadro de disbiose.

A prevalência de bactérias patogênicas favorece diversas outras disfunções metabólicas, como o aumento da permeabilidade intestinal, resposta inflamatória, desconfortos gastrointestinais e alterações psíquicas. Isso acontece pela íntima relação entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso, onde o eixo de comunicação bidirecional entre esses órgãos tem sido apontado como responsável por possíveis desordens neurais quando associados a um epitélio intestinal não saudável. Assim, um ambiente intestinal alterado é favorável a uma maior absorção de moléculas e toxinas nocivas para o organismo, que entram na circulação sistêmica e podem provocar danos a níveis celulares, provocando o aparecimento de diferentes desordens em diferentes sistemas, provocando alteração do funcionamento do sistema imune (com o surgimento de elevadas intolerâncias e alergias alimentares), e também agravamento de sintomas comportamentais.

A aplicação de uma dieta isentas de glúten e/ou caseína se mostrou em certo ponto, uma alternativa de tratamento válida, porém controversa, visto que os resultados encontrados quanto a sua aplicação foram em sua maior parte relacionados a constipação, comunicação e uso da linguagem, integração e interação social, associados a um tratamento, preferencialmente, a longo prazo. Mas como a realização desta pesquisa é difícil e trabalhosa é importante adotar uma leitura crítica e realizar uma correta análise de texto dos estudos publicados ao passo que os achados se mostram muitas vezes incoerentes por diversos fatores, tais como baixa adesão da dieta, baixa amostragem de indivíduos, e alguns outros tipos viéis, uma vez que se trata de um assunto muito discutido na nutrição atualmente, e ao mesmo tempo de muita controvérsia.

O uso de probióticos e prébióticos evidenciou resultados excelentes e conclusivos, visto que com a regulação da microbiota, não existem mais casos de disbiose e os sintomas gastrointestinais tendem a reduzir a medida que os sintomas comportamentais também associados a redução dos níveis de citocinas como Tnf- $\alpha$  e a IL-13. As doses favoráveis para que se obtenha resultados positivos quanto aos probióticos são de  $1-5,5 \times 10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$  UFC / dia, sendo mais aconselhável as cepas *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *E.coli* e *Enterococcus*, justificado por se encontrarem em menor concentração na microbiota. Já em relação aos prébióticos é preferível que se use galactooligossacarídeos, onde este se mostrou efetivo na redução de dores abdominais e melhora na evacuação, não restringindo o uso de outros prébióticos, porém há uma falta de estudos neste campo visto que a alimentação saudável e variada já possui prebióticos incluídos, sendo de mais prudente investir na suplementação de probióticos.

Apesar dos estudos relativos a suplementação de ômega 3 e/ou vitamina D em autistas serem considerados recentes, sabe-se que tais substâncias são importantes agentes anti-inflamatórios e desempenham um papel significativo em algumas funções neurais. Assim, a suplementação de ômega 3 e/ou vitamina D em indivíduos autistas surgiu como uma alternativa para o controle de padrões neuroinflamatórios, o que conseqüentemente poderia auxiliar na manifestação de sintomas comportamentais. Contudo, os estudos avaliados apresentaram significativa heterogeneidade entre si, como tempo de estudo, tamanho da amostra, diferentes dosagens de suplementação e aplicação de escalas e testes neuropsicológicos divergentes para avaliação final, levando à conclusão de que mais estudos padronizados e a longo prazo precisam ser realizados para tomada de um concreto posicionamento sobre a suplementação desses componentes.

A partir disso, vale então avaliar criticamente as conclusões chegadas nessa revisão. Uma melhora dos sintomas em geral de indivíduos portadores de TEA pode ser tornar bastante promissora para o indivíduo em si, assim como para a família que sofre diariamente com o espectro e suas consequências, além dos elevados gastos com terapias e medicamentos para controle do quadro. A adesão da dietoterapia, como mostram várias evidências relatadas previamente, pode ser benéfica para o indivíduo, mesmo que em níveis diferentes. Por fim, com um tratamento integrativo e completo, levando em consideração a individualização de cada caso, seria possível que houvesse uma melhora em âmbito geral, tanto para a família, na redução de gastos e melhor interação com o indivíduo, por exemplo, como para a sociedade, onde o indivíduo poderá ser inserido de forma isonômica, de acordo com os princípios de equidade, e até mesmo para os próprios pacientes, onde estes poderão apresentar uma melhora na qualidade de vida de forma geral.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. B. *et al.* Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial. **Nutrients**, v. 10, n. 3, mar. 2018. DOI 10.3390/nu10030369
- ADAMS, J. B. *et al.* Microbiota transplant therapy and autism: lessons for the clinic. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 13, n. 11, p. 1033–1037, nov. 2019.
- AGOSTONI, C. *et al.* The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: a systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. **Int J Mol Sci.**, v. 18, n. 12, dez. 2017. DOI 10.3390/ijms18122608.
- AMMINGER, G. P. *et al.* Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children With Autism: A Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. **Biol Psychiatry.**, v. 61, n. 5, p. 551-553, fev. 2007. DOI 10.1016/j.biopsych.2006.05.007.
- ASSISI, A. *et al.* Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 21, n. 6, p. 319-336, nov. 2006. DOI 10.1097/01.yic.0000224790.98534.11.
- ASPERGER, H. Die 'Autistischen Psychopathen' in Kindesalter. **Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.**, Berlin/Heidelberg, v. 117, n. 1, p. 76-136, 1944.
- ASPERGER, H. Psychopathology of children with celiac disease. **Annales Pediatrici.**, International Review of Pediatrics, Basel, New York, Karger, v. 197, p. 346-351, 1961.
- BAIO, J. *et al.* Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. **MMWR Surveillance Summaries**, Atlanta, v. 61, n. 3, mar. 2012.
- BAIO, J. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. **MMWR Surveillance Summaries**, Atlanta, v. 67, n. 6, p. 1-23, abr. 2018.
- BAKDASH, G. *et al.* Vitamin D3 metabolite calcidiol primes human dendritic cells to promote the development of immunomodulatory IL-10-producing T cells. **Vaccine.**, v. 32, n. 47, p. 6294–6302, out. 2014. DOI 10.1016/j.vaccine.2014.08.075.
- BAPTISTA, P. F. de S. **Avaliação dos sintomas gastrointestinais nos transtornos do espectro do autismo: relação com os níveis séricos de serotonina, dieta alimentar e uso de medicamentos.** 2013. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2013. Disponível em: <http://tede.mackenzie.br/jspui/handle/tede/1595>. Acesso em: 16 jul. 2020.
- BAZINET, R. P.; LAYE, S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 12, p. 771–785, dez. 2014. DOI 10.1038/nrn3820.

BELZER, C.; DE VOS, W. M. Micróbios no interior: da diversidade à função: o caso da Akkermansia. **The ISME journal**, v. 6, n. 8, p. 1449–1458, 2012. DOI 10.1038/ismej.2012.6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.6>. Acesso em: 16 jul. 2020.

BENT, S. *et al.* Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 6, p. 658-666, jun. 2014.

BLEULER, E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. **International Universities Press.**, Oxford, 1950.

BODNAR, R. J. Endogenous opiates and behavior: 2008. **Peptides**, v. 30, n. 12, p. 2432–2479, 2009.

BODNAR, R. J. Endogenous Opiates and Behavior: 2017. **Peptides**, v. 124, 2020. DOI 10.1016/j.peptides.2019.170223.

BRASIL, R. B. *et al.* Estrutura e estabilidade das micelas de caseína do leite bovino. **Ciência Animal**, v. 25, n.2, p. 71-80, 2015. Disponível em: <http://200.137.217.156/bitstream/ri/12468/5/Artigo%20-%20Rafaella%20Belchior%20Brasil%20-%202015.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2020.

BROWN, C. M.; AUSTIN, D.W. Autistic disorder and phospholipids: a review. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 84, n. 1-2, p. 25–30, 2011. DOI 10.1016/j.plefa.2010.09.007.

BUIE, T. *et al.* Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. **Pediatrics**, Washington, D.C., v. 125, n. Supplement 1, p. 1-18, jan. 2010. DOI 10.1542/peds.2009-1878C.

CADE, R. *et al.* Autism and schizophrenia: distesters intestinal. **Nutr. Neurosci.**, v. 3, p. 57–72, 2000. DOI 10.1080 / 1028415X.2000.11747303.

CAMPBELL, Daniel B. *et al.* Genetic evidence implicating multiple genes in the met receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder. **Autism Res.**, v. 1, n. 3, p. 159-168, jun. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2678909/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

CANNELL, J. J. Autism, will vitamin D treat core symptoms? **Med Hypotheses.**, v. 81, n. 2, p. 195–198, ago. 2013. DOI 10.1016/j.mehy.2013.05.004.

CAPRIO, M. *et al.* Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial nutritional neuroscience 9 pleiotropic extraskelatal effects. **Eat Weight Disord.**, v. 22, n. 1, p. 27–41, 2017. DOI 10.1007/s40519-016-0312-6.

CHENG, N.; RHO, J. M.; MASINO, S. A. Metabolic dysfunction underlying autism spectrum disorder and potential treatment approaches. **Frontiers in Molecular**

**Neuroscience**, Lausanne, v. 10, n. 34, fev. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318388/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

CHENG, Y. *et al.* Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 13, p. 2531-2543, 4 out. 2017. DOI 10.2147/NDT.S147305. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634395/>. Acesso em: 16 jul. 2020

CRUPI, R; MARINO, A; CUZZOCREA, S. N-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. **Curr Med Chem.**, v. 20, n. 24, p. 2953–2963, 2013. DOI 10.2174/09298673113209990140

DIAS, E. C. *et al.* Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. **Revista Cuidarte**, Bucaramanga, v. 9, n. 1, p. 2059-73, abr. 2018. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2216-09732018000102059&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2216-09732018000102059&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em: 16 jul. 2020.

DYALL, S. C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. **Front Aging Neurosci.**, v. 7, n. 52, mar. 2015. DOI 10.3389/fnagi.2015.00052.

ENDRES, D. *et al.* Vitamin D deficiency in adult patients with schizophreniform and autism spectrum syndromes: a one-year cohort study at a german tertiary care hospital. **Front Psychiatry**, v. 7, out. 2016. DOI 10.3389/fpsy.2016.00168. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052261/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 231–237, 2016. DOI 10.9758/cpn.2016.14.3.231. Disponível em: <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.3.231>. Acesso em: 15 jul. 2020.

EYLES, D. W.; BURNE, T. H.; MCGRATH, J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. **Front Neuroendocrinol**, v. 34, n. 1, p. 47–64, jan. 2013.

FATTORUSSO, A. *et al.* Autism spectrum disorders and the gut microbiota. **Nutrients**, v. 11, n.3, 2019. DOI 10.3390/nu11030521. Disponível: <https://doi.org/10.3390/nu11030521>. Acesso em: 15 jul. 2020.

FÁVERO, M. A. B.; SANTOS, M. A. dos. Autismo infantil e estresse familiar: uma revisão sistemática da literatura. **Psicol. Reflex. Crit.**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 3, p. 358-369, 2005. DOI 10.1590/S0102-79722005000300010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722005000300010>. Acesso em: 16 jul. 2020.

FENG, J. *et al.* Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. **Nutr. Neurosci.**, v. 20, n. 5, p. 284-290, jun. 2017.



FERNELL, E. *et al.* Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. **Mol Autism**, v. 6, n. 3, jan. 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/2040-2392-6-3>. Acesso em: 15 jul. 2020.

FERREIRA, G. S. **Disbiose intestinal**: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal. 2014. 33 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, 2014. Disponível em: <https://ulbra-to.br/bibliotecadigital/uploads/document55e9f4b59e0bd.pdf>. Acesso em: 115 jul. 2020.

FIOCCHI, C.; SOUZA, H.S. Pereira de. Microbiota intestinal: sua importância e função. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Bodnar, RJ, v. 100, p. 30-38, jul-ago. 2012.

GHALICHI, F. *et al.* Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. **World J Pediatr.**, Tabriz, v. 12, n. 4, p. 436 - 442, nov. 2016. DOI 10.1007/s12519-016-0040-z.

GIBSON, G. *et al.* Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 14, p. 491–502, 2017. DOI 10.1038/nrgastro.2017.75. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.75>. Acesso em: 15 jul. 2020.

GONÇALVES, M. A. P. **Microbiota**: implicações na imunidade e no metabolismo. 2014. 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG\\_21951.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG_21951.pdf). Acesso em: 15 jul. 2020.

GONG, Z. L. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. **Neuroreport.**, v. 25, n.1, p. 23–27, jan. 2014. DOI 10.1097/WNR.0000000000000034.

GONZÁLEZ-DOMENECH, P. *et al.* Influence of a combined gluten-free and casein-free diet on behavior disorders in children and adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: a 12-month follow-up clinical trial. **J. Autism Dev. Disord.**, v. 50, p. 935-948, dez. 2019. DOI 10.1007/s10803-019-04333-1.

GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 233-238, abr./jun. 2017. DOI 10.1590/s1679-45082017rb4020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4020>. Acesso em: 16 jul. 2020.

GRIMALDI, R. *et al.* A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). **Microbiome**, v. 6, n. 1, 2018. DOI 10.1186/s40168-018-0523-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3>. Acesso em: 16 jul. 2020.

GUPTA, S. *et al.* Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. **J Neuroimmunol**, v. 85, n. 1, p.106-109, maio. 1998.

HARRIS, C.; CARD, B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with autism spectrum disorder. **Complementary therapies in medicine**, Amsterdam, v. 20, n. 6, p. 437-440, dez. 2012. DOI 10.1016/j.ctim.2012.08.004.

HOLICK, M. F. *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 96, n. 7, p. 1911–30, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>. Acesso em: 16 jul. 2020.

HSIAO, E. Y. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 104-111, mar./abr. 2014. DOI 10.1097/HRP.0000000000000029 Disponível em: [http://ikefoundationforautism.org/e-library/Gastrointestinal\\_Issues\\_in\\_Autism\\_Spectrum.5.pdf](http://ikefoundationforautism.org/e-library/Gastrointestinal_Issues_in_Autism_Spectrum.5.pdf). Acesso em: 16 jul. 2020.

HSIAO, E. Y. *et al.* Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. **Cell**, v. 155, n. 7, p. 1451–1463, dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>. Acesso em: 16 jul. 2020.

HUANG, Y. N. *et al.* Dihydroxyvitamin D3 attenuates endotoxin-induced production of inflammatory mediators by inhibiting MAPK activation in primary cortical neuron-glia cultures. **J Neuroinflammation.**, v. 12, ago 2015. DOI 10.1186/s12974-015-0370-0.

INFANTE, M. *et al.* Omega-3 PUFAs and vitamin d co-supplementation as a safe-effective therapeutic approach for core symptoms of autism spectrum disorder: case report and literature review. **Nutr. Neurosci.**, p. 1-12, dez. 2018. DOI 10.1080/1028415X.2018.1557385.

JIA, F. *et al.* Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. **Pediatrics.**, v. 135, n. 1, p. 196–198, jan. 2015. DOI 10.1542/peds.2014-2121.

JIA, F. *et al.* Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children: three cases report. **Nutr Neurosci.**, v. 22, n. 4, p. 1–4, mar. 2018. DOI 10.1080/1028415X.2018.1458421).

KANEKO, I. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin d regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. **FASEB J.**, v. 29, n. 9, p. 4023–4035, set. 2015. DOI 10.1096/fj.14-269811.

KANG, D. W. *et al.* Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>. Acesso em: 16 jul. 2020.

KANG, D. W. *et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>. Acesso em: 16 jul. 2020.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous child**, New York, v. 2, n. 3, p. 217-250, 1943.

- KESBY, J. P. *et al.* The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 347, n. 1–2, p. 121–127, dez. 2011.
- KNIVSBERG, A. *et al.* Autistic syndromes and diet: a follow-up study. **Scandinavian Journal of Educational Research**, Londres, v. 39, n. 3, p. 223-236, 1995. DOI 10.1080/0031383950390304.
- KOHANE, Isaac *et al.* The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, abr. 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0033224.
- LANGE, K. W.; HAUSER, J.; REISSMANN, A. Gluten free and casein-free diet in the therapy of autism. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.**, v. 18, n. 6, p. 572-575, nov. 2015. DOI 10.1097/MCO.0000000000000228
- LEWIS, M. *et al.* Insulin-like growth factor-i: potential for treatment of motor neuronal disorder. **Experimental Neurology**, West Chester, v. 124, n. 1, p. 73 - 88, nov. 1993. DOI 10.1006/exnr.1993.1177. Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.1006/exnr.1993.1177>. Acesso em: 14 jul. 2020.
- LI, Q. *et al.* The gut microbiota and autism spectrum disorders. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, n. 120, abr. 2017. DOI 10.3389/fncel.2017.00120. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00120/full>. Acesso em: 16 jul. 2020.
- LOTTER, V. Epidemiology of autistic conditions in young children. **Social psychiatry**, London, v. 1, n. 3, p. 124-135, 1966.
- LUCARELLI, S. *et al.* Food allergy and infantile autism. **Panminerva Med.**, v. 37, n.3, p. 137-141, set. 1995.
- LYALL, K. *et al.* Asthma and allergies in children with autism spectrum disorders: results from the charge study. **Autism Res**, v. 8, n. 5, p. 567-574, out. 2015. DOI 10.1002/aur.1471.
- MADORE, C. *et al.* Neuroinflammation in autism: plausible role of maternal inflammation, dietary omega 3, and microbiota. **Neural Plast.**, 2016. DOI 10.1155/2016/3597209.
- MANGIOLA, F. *et al.* Gut microbiota in autism and mood disorders. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 1, 2016. DOI 10.3748/wjg.v22.i1.361. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4698498/>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- MARCELINO, C. **Autismo esperança pela nutrição**. História de vida, lutas, conquistas e muitos ensinamentos. São Paulo: M. Books do Brasil, 2010.
- MAZAHERY, H. *et al.* Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. **Nutrients**, v. 9, n. 2, fev. 2017. DOI 10.3390/nu9020155. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331586/>. Acesso em: 16 jul. 2020.

MILLWARD, C. *et al.* Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 16, abr. 2008. DOI 10.1002/14651858.CD003498.pub3.

MISCHOULON, D.; FREEMAN, M. P. Omega-3 fatty acids in psychiatry. **Psychiatr. Clin. N. Am.**, v. 36, p. 15–23, mar. 2013. DOI 10.1016/j.psc.2012.12.002.

NG, Q. X. *et al.* A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. **Medicina**, Kaunas, v. 55, n. 5, maio 2019. DOI 10.3390/medicina55050129. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina55050129>. Acesso em: 16 jul. 2020

OLIVEIRA, C. R.P *et al.* Papel emergente do eixo GH/IGF-I no controle cardiometabólico. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 97, n. 5, p. 434-439, nov. 2011. DOI 10.1590/S0066-782X2011001400012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011001400012>. Acesso em: 14 jul. 2020.

OOI, Y. P.; WENG, S.-J.; JANG, L. Y. Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. **European Journal of Clinical Nutrition.**, v. 69, n. 8, p. 969–971, ago. 2015. DOI 10.1038/ejcn.2015.28.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA. **Diretrizes mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: probióticos e prebióticos.** [s.l.]: [s.n.], out. 2011. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-portuguese-2011.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2020.

PANKSEPP, J. *et al.* Casomorphins reduce separation distress in chickens. **Peptides**, Nova Iorque, v. 5, p. 829-831, jul./ago. 1978.

PANKSEPP, J. A. Neurochemical theory of autism. **Trends Neurosciences**, Nova Iorque, v. 2, p. 174-177, jul. 1979.

PARRACHO, E. M. R. T. *et al.* Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. **Journal of Medical Microbiology**, v. 54, n. 10, p. 987-991, 2005. DOI 10.1099/jmm.0.46101-0. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46101-0>. Acesso em: 06 abr. 2019.

PIWOWARCZYK, A. *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, jun. 2017. DOI 10.1007/s00394-017-1483-2.

QUIRINO, R.G; LIMA, T.M.B; GONÇALVES, M. R. **Relação entre alergia alimentar e transtorno do espectro autista: revisão integrativa de literatura.** 2019. 27 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) - Centro Universitário Tiradentes, Maceió, 2019. Disponível em: <https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/handle/set/3227>. Acesso em: 16 jul. 2020.

RITCHIE, M. L.; ROMANUK, T. N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. **PloS one**, v. 7, n. 4, 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0034938. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034938>. Acesso em: 16 jul. 2020.

ROUND, J. L. *et al.* Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. **Journal of autoimmunity**, v. 34, n. 3, maio 2010. DOI 10.1016/j.jaut.2009.11.007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155383/>. Acesso em: 16 jul. 2020.

SAAD, K. *et al.* Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. **Nutr Neurosci.**, v. 19, n. 8, p. 346–51, out. 2016. DOI 10.1179/1476830515Y.0000000019.

SAAD, K. *et al.* Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 59, n. 1, p. 20–9, jan. 2018. DOI 10.1111/jcpp.12652.

SAAD, S. M. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, jan./mar. 2006. DOI 10.1590/S1516-93322006000100002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>. Acesso em: 06 abr. 2020.

SAGHAZADEH, A. *et al.* Anti inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 123, nov. 2019. DOI 10.1016/j.cyto.2019.154740.

SANCTUARY, M. R. *et al.* Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **PloS one**, v. 14, n. 1, jan. 2019. DOI 10.1371/journal.pone.0210064. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>. Acesso em: 16 jul. 2020.

SCHAEFER, G. B.; MENDELSON, N. J. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. **Genetics in Medicine**, v. 15, n. 5, p. 399-407, maio 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/gim201332>. Acesso em: 16 jul. 2020.

SILVA, N. I. da. **Relação entre hábito alimentar e síndrome do espectro autista**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2011. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/11/11141/tde-01062011-164328/fr.php>. Acesso em: 16 jul. 2020.

SILVA JÚNIOR, S. Recentes mudanças da infecção por *Clostridium difficile*. **Eistein**, v. 10, n. 1, p.105-109, 2012. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/eins/v10n1/pt\\_v10n1a23.pdf](https://www.scielo.br/pdf/eins/v10n1/pt_v10n1a23.pdf). Acesso em: 15 jul. 2020.

SIMOPOULOS, A. P. The importance of the omega-6/ omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. **Exp Biol Med**, Maywood, v. 233, n. 6, p. 674–688, jun. 2008. DOI 10.3181/0711-MR-311.

SOUZA, C.T. de *et al.* Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**, v. 146, n. 10, p. 4192-4199, 2005. DOI 10.1210/en.2004-1520. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>. Acesso em: 15 jul. 2020.

STEFE, C. A.; ALVES, M. A. R.; RIBEIRO, R. L. Probióticos, prebióticos e simbióticos: artigo de revisão. **Saúde e Ambiente em Revista**, v. 3, n. 1, p. 16-33, jan. 2008.

TOMOVA, A. *et al.* Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. **Physiology & behavior**, v.138, p. 179-187, 2015. DOI 10.1016/j.physbeh.2014.10.033.

TRESCOT, A. M. *et al.* Opioid pharmacology. **Pain Physician**, volume especial, n. 11, p. 133-153, 2008. Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=OTg3&journal=42>. Acesso em: 16 jul. 2020.

VOIGT, R. G. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dietary docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in children with autism. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 58, 2013. DOI 10.1097/MPG.0000000000000260.

WANG, L. *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, set. 2011. DOI 10.1128/AEM.05212-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187122/>. Acesso em: 16 jul. 2020.

WANG, T. *et al.* Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and metaanalysis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 25, n. 4, p. 341–50, 2016. DOI 10.1007/s00787-015-0786-1.

WEBB, A. R. *et al.* An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. **Am J Clin Nutr.**, v. 51, n. 6, p. 1075–81, jun. 1990. DOI 10.1093/ajcn/51.6.1075.

WEXLER, A. G.; GOODMAN, A. L. An insider's perspective: bacteroides as a window into the microbiome. **Nature microbiology**, v. 2, abr. 2017. DOI 10.1038/nmicrobiol.2017.26.

WHITELEY, O. *et al.* The ScanBrit randomised, controlled, singleblind study of a gluten and casein free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. **Nutr Neurosci**, v. 13, n. 2, p. 87-100, abr. 2010. DOI 10.1179/147683010X12611460763922.

WHITELEY, P. *et al.* Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. **Front Hum Neurosci.**, v. 6, n. 344, jan. 2013. DOI 10.3389/fnhum.2012.00344. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00344>. Acesso em: 15 jul. 2020.

WIESER, H. Chemistry of gluten proteins. **Food Microbiol**, v. 24, n. 2, p. 115–119, 2007. DOI 10.1016/j.fm.2006.07.004.

WILLIAMS, B. 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, 2011. DOI 10.1371/journal.pone.00245852. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024585>. Acesso em: 06 abr. 2019.

XU, G. *et al.* Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 2, jun. 2018. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2018.0279.

XU, M. *et al.* Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, 473, jul. 2019. DOI 10.3389/fpsy.2019.00473. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00473/full>. Acesso em: 16 jul. 2020.

ZHANG, Q. *et al.* Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **Exp Ther Med.**, v. 12, n. 3, p. 1889–1895, set. 2016. DOI 10.3892/etm.2016.3515.