

Luana Angélica Oliveira Senna

luanaangelicasenna98@gmail.com

Graduanda em Nutrição – Universidade Salvador (UNIFACS).

Milena Costa Cruz

milencostacruz@outlook.com

Graduanda em Nutrição – Universidade Salvador (UNIFACS).

Yasmin Ribeiro Franco

yasminrfranco@gmail.com

Graduanda em Nutrição – Universidade Salvador (UNIFACS).

Yuri Cintra Matos

yurimattos10@hotmail.com

Graduando em Nutrição – Universidade Salvador (UNIFACS).

Leila Magda Rodrigues Almeida

leilayliu@hotmail.com.

Mestra em Ciência de Alimentos pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).



Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu - CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF

ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

*NUTRITIONAL STRATEGIES IN AUTISTIC SPECTRUM
DISORDER*

RESUMO

Introdução: Entre os problemas mais frequentes identificados em indivíduos autistas, estão patologias gastrointestinais e deficiência de nutrientes. Por esse motivo, estudos tem sido realizado sobre intervenções nutricionais no autismo, que incluem eliminação de determinados nutrientes na dieta e suplementação de ácidos graxos, vitaminas e minerais. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre a influência da dieta isenta de glúten e caseína, e a suplementação de ômega 3, na melhora de aspectos clínicos dos portadores de Transtorno do Espectro Autista. **Metodologia:** Foi realizada uma busca eletrônica de artigos científicos nas bases de dados LILACS, PUBMED e SCIELO, publicados no período de 2010 a 2020, a partir da conjugação dos descritores nos idiomas português, inglês e espanhol: “Transtorno do Espectro Autista”; “alimentação”; “problemas gastrointestinais” “glúten”; “caseína”; “ômega 3”. **Resultados:** Os frequentes sintomas gastrointestinais sugerem que a ação de peptídeos não hidrolisados, derivados do glúten e da caseína, podem influenciar nas manifestações clínicas da doença. Estudos demonstraram que a dieta isenta de glúten e caseína pode melhorar o comportamento e os sintomas gastrointestinais. Assim como, a suplementação de ômega 3, devido a sua importância para o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. **Conclusão:** As evidências compiladas nesta revisão indicam que a uma dieta isenta de glúten e caseína melhora os sintomas característicos da doença, possuindo um efeito melhor quando associada a suplementação de ômega 3. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais, bem delineadas, para melhor segurança nessa prática.

PALAVRAS-CHAVE:

Autismo; Suplementação, Glúten; Caseína; Ômega 3.

ABSTRACT

Introduction: Among the most frequent problems identified in autistic individuals are gastrointestinal disorders and nutrient deficiencies. For this reason, studies have been carried out on nutritional interventions in autism, which include the elimination of certain nutrients from the diet and supplementation of fatty acids, vitamins and minerals. **Objective:** To review the literature on the influence of a gluten and casein-free diet, and omega 3 supplementation, on the improvement of clinical aspects of patients with Autistic Spectrum Disorder. **Methodology:** An electronic search of scientific articles was performed in LILACS, PUBMED and SCIELO databases, published from 2010 to 2020, based on the combination of descriptors in Portuguese, English and Spanish: "Autistic Spectrum Disorder"; "food"; "gastrointestinal problems" "gluten"; "casein"; "Omega 3". **Results:** The frequent gastrointestinal symptoms suggest that the action of non-hydrolyzed peptides, derivatives of gluten and casein, may influence the clinical manifestations of the disease. Studies demonstrated that a gluten- and casein-free diet can improve gastrointestinal behavior and symptoms. As well as omega 3 supplementation, due to its importance for the development and functioning of the brain. **Conclusion:** The evidence compiled in this review indicates that a gluten and casein free diet improves the characteristic symptoms of the disease, having a better effect when combined with omega 3 supplementation. However, additional research is needed, well outlined, for better safety in this practice.

Keywords: Autism; Supplementation; Gluten; Casein; Omega 3.

INTRODUÇÃO

Conforme estipulado pela American Psychiatric Association⁽¹⁾, no Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) está na classificação de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (T.I.D.s). O TEA é caracterizado por desordens no desenvolvimento neurológico, comprometimento da interação e comunicação, além de comportamentos estereotipados. Comumente manifesta-se até os três anos de idade e persiste por toda vida⁽²⁾.

A etiologia da doença ainda não é totalmente conhecida, acredita-se numa causa multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais⁽³⁾. O autismo cresceu consideravelmente desde que foi identificado, estima-se que cerca de 1% da população seja afetada pelo TEA, acometendo quatro vezes mais pessoas do sexo masculino⁽⁴⁻⁵⁾. Dentre as comorbidades encontradas em pacientes com TEA, estão as complicações alimentares e alterações gastrointestinais⁽⁶⁾.

Os comportamentos repetitivos das crianças com TEA se estendem à alimentação, limitando a variação de alimentos, consistência alimentar e hábitos. A sensibilidade sensorial nesses indivíduos está relacionada a um maior risco para dificuldades alimentares, como: recusa alimentar, seletividade alimentar e indisciplina. Essas complicações alimentares são descritas como tendo mediação com a etiologia e sintomatologia da doença, além de poderem tornar a ingestão de nutrientes essenciais inadequada, levando a carências nutricionais⁽⁶⁻⁷⁾.

Os sintomas gastrointestinais acometem grande parte dos autistas e são caracterizados

por dores abdominais, constipação e diarreia, contribuindo para o agravamento dos problemas comportamentais do TEA. Existe um crescente interesse em relação ao eixo cérebro-intestino-microbiota, por se acreditar que crianças portadoras de TEA não desenvolvam adequadamente o aparelho gastrointestinal, influenciando no desenvolvimento cognitivo da criança⁽²⁾. Estudos propõem que devido a uma permeabilidade intestinal anormal, possivelmente a absorção de peptídeos não hidrolisados, como a caseína e o glúten, consigam atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) agindo no Sistema Nervoso Central (SNC) como opioides^(2,3,8).

A intervenção dietética tem como propósito auxiliar a saúde física e o bem estar dos autistas, com evidências sugestivas de que uma alimentação restrita de glúten e caseína pode melhorar os sintomas e influenciar positivamente no desenvolvimento deles, assim como uma diminuição dos comportamentos padrões encontrados no TEA⁽⁹⁻¹⁰⁾. Haja vista que o glúten e a caseína operam como estímulos para as crises comportamentais, alergias e transtornos gastrintestinais^(3,8).

É preciso considerar, ainda, que o cérebro é um dos órgãos mais abundantes em lipídios, apresentando a necessidade de ácidos graxos e colesterol oriundos da corrente sanguínea para conceder um desenvolvimento adequado do tecido⁽¹¹⁾. Foi observado que os autistas apresentam valores séricos de Ácidos Graxos Poli-insaturados (PUFAs) reduzidos, especialmente AA e DHA, em relação a indivíduos controles⁽¹²⁻¹⁵⁾. Estudos sugerem que a suplementação de ácidos graxos Ômega 3 (ω -3) podem trazer inúmeros benefícios no TEA em virtude da sua importância no desenvolvimento e funcionamento do SNC⁽¹⁶⁾.

Diante desse contexto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a influência da dieta isenta de glúten e caseína, e a suplementação de ômega 3, na melhora de aspectos clínicos dos portadores de Transtorno do Espectro Autista

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa, sobre estudos que avaliaram a exclusão do glúten e/ou caseína e a suplementação do ômega-3 da dieta de crianças diagnosticadas com TEA, para melhoria de aspectos clínicos. Para isto, foi realizada a busca eletrônica de artigos científicos nas bases de dados Literatura latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), US National Library of Medicine (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), publicados no período de 2010 a 2020, a partir da conjugação dos descritores nos idiomas português, inglês e espanhol: "Transtorno do Espectro Autista"; "nutrição"; "problemas gastrintestinais" "glúten"; "caseína"; "ômega 3"; "Autistic Spectrum Disorder"; "nutrition"; "gastrointestinal problems" "gluten"; "casein"; "Omega 3"; "Trastorno del espectro autista"; "nutrición"; "Problemas gastrintestinales" "gluten"; "caseína"; "Omega 3".

Foram definidos como critérios de inclusão, os artigos que versassem sobre indivíduos diagnosticados com TEA na infância e que abordassem a relação da dieta isenta de glúten e caseína e a suplementação de ômega 3; e que o desfecho testasse a associação entre essa exclusão e a

melhora ou não de qualquer sintoma cognitivo, gastrointestinal ou na permeabilidade intestinal do TEA. Por se tratar de uma revisão narrativa, foram incluídos todos os artigos (originais e revisões) encontrados nas bases de dados dentro do período estabelecido.

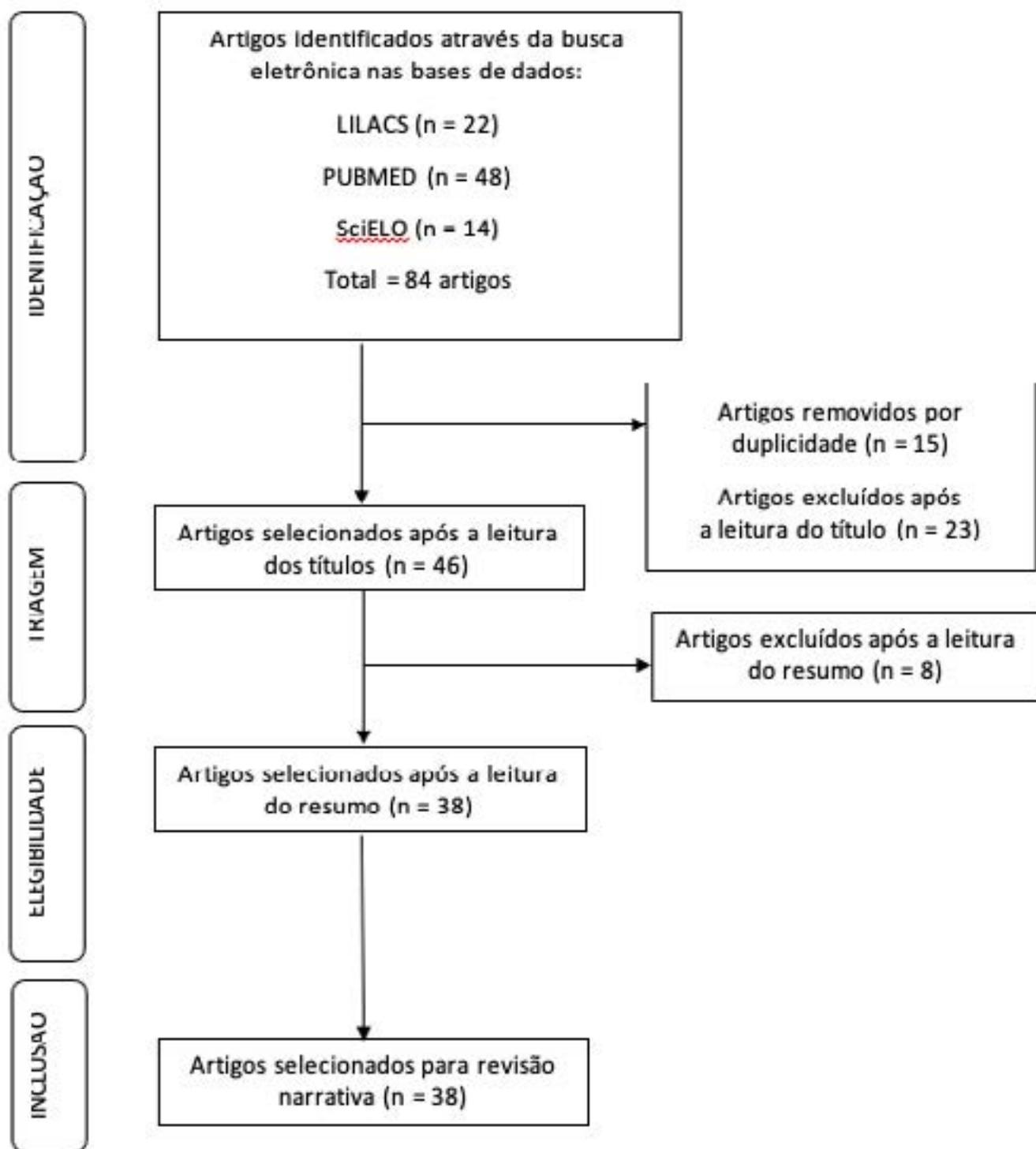
Foram excluídos dissertações, teses, artigos em duplicidade e os estudos que não enfatizaram os efeitos da dieta isenta de glúten e caseína, e/ou a importância da suplementação do ômega 3 no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Posteriormente, foi realizada uma leitura crítica de todos os artigos e elaborada uma síntese dos assuntos discutidos através dos subtemas: Dieta sem glúten e sem caseína; Suplementação de ômega 3; Alterações gastrointestinais.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Fluxograma de seleção dos artigos está apresentado na Figura 1. Foi encontrado um total de 84 artigos do ano de 2010 a 2020. Destes, 38 foram selecionados para revisão narrativa, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos transversais, estudos de casos e de revisões.

A maioria dos estudos encontraram associação entre a dieta sem glúten e sem caseína nos pacientes com TEA e a melhora dos sintomas cognitivos, gastrointestinais e permeabilidade intestinal. Entretanto, outros estudos demonstraram não haver evidências associativas.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos para revisão narrativa.



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

A dieta isenta de glúten e caseína

Alguns meios de intervenções através de modificações na dieta são estudados, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida das crianças com TEA. Existe, nessa perspectiva, uma alta adesão do uso da dieta sem glúten e sem caseína (SGSC) pelos pais e cuidadores, levando em consideração os relatos de casos onde houve impactos positivos, mas até o momento sem maiores comprovações científicas rigorosas^(8, 17-24).

A dieta sem glúten e sem caseína tem como embasamento a “Teoria do Excesso de Opióides”,

proposta por Panksepp em 1979, contexto em que foi sugerido que o estímulo da ação opioide no SNC é causado pela presença de peptídeos digeridos parcialmente. Em especial no TEA, acontece devido à liberação de gliadomorfina e casomorfina (exorfinas liberadas pelo metabolismo parcial da gliadina e caseína), por consequência da permeabilidade intestinal e provável infiltração pela barreira hematoencefálica. Como conclusão, são notados comportamentos ou atividades anormais^(3,6).

Uma outra possibilidade traz como sugestão que na população de crianças autistas existe uma maior possibilidade de erros do metabolismo responsável pela quebra dessas moléculas, ou um maior grau de permeabilidade, tornando mais suscetível que essas exorfinas cheguem às zonas do cérebro (frontal, temporal, parietal) que estão relacionadas com o desenvolvimento da comunicação, linguagem, relações sociais e modulação de sensações e percepções. Desse modo, interfeririam no desempenho dos processos de cognição e comunicação^(8,25).

As fontes de leite produzem os mesmos metabólitos em termos de liberação de peptídeos opioides durante a digestão do indivíduo^(23,26). Estudos destacam desfechos convictos a curto prazo sobre os efeitos comportamentais após o uso de fontes alternativas de leite de mamífero (leite de vaca) no autismo^(23,27). Em uma intervenção na qual o leite de vaca foi substituído pelo leite de camelo, notou-se melhora considerada no entrosamento social e na cognição nos dois grupos suplementados com leite de camelo, em comparação ao grupo com leite de vaca^(28,29).

Whiteley et al.⁽³⁰⁾ realizaram um estudo na Dinamarca em crianças com TEA que foram submetidas a uma dieta isenta de glúten e caseína, e verificou-se que, após 8 (oito) a 12 meses de dietoterapia, foram observadas melhoras no comportamento dessas crianças. Os autores também afirmaram que, devido à probabilidade de deficiência nutricional por aquisição dessa dieta a longo prazo, é necessário acompanhamento profissional e suporte dietético para realização da mudança de dieta.

Na pesquisa realizada por Costa et al.⁽³¹⁾, foram analisados sete estudos referentes ao uso da dieta sem glúten e sem caseína, todos os estudos faziam comparação dos sintomas do TEA antes e após da aplicação da dieta SGSC. Dentre eles, seis estudos mostraram resultados positivos com a utilização dessa dieta, sobretudo no que se refere à melhora de alterações gastrointestinais e capacidades cognitivas.

Pimentel et al.⁽³⁾ fizeram um estudo na Fundação Varginhense de Assistência de Excepcionais (FUVAE) com 8 (oito) autistas, entre 2 (dois) e 25 anos de idade. Os dados da pesquisa foram colhidos através de entrevistas com os pais, que obtiveram toda orientação para iniciar a dietoterapia. Durante quatro semanas houve a restrição de caseína e, em seguida, a restrição ao glúten por sete semanas, finalizando o total de 11 semanas. Após a intervenção, foi relatada a evolução em no mínimo um dos sintomas do TEA, inclusive nos sintomas gastrointestinais. Foi concluído que a dieta SGSC é benéfica ao transtorno, podendo aumentar a qualidade de vida desses indivíduos.

Para que ocorra o desenvolvimento cerebral adequado, as conexões das áreas cerebrais, formação da bainha de mielina e a produção de neurotransmissores, é necessário que se faça o consumo de nutrientes, os quais só podem ser ingeridos através da alimentação ou suplementação. Portanto, o sistema gastrointestinal precisa estar funcionando de forma adequada,

tornando possível a quebra e absorção dos alimentos. Sendo assim, é de extrema importância buscar uma melhora na ingestão do indivíduo com TEA e ampliar os valores nutritivos dos alimentos ofertados. A alimentação também é essencial para o desenvolvimento físico, emocional e cognitivo – elementos totalmente associados à presença de vitaminas, minerais, ácidos graxos e aminoácidos oriundos da alimentação^(7,20).

O acompanhamento pelo nutricionista é de extrema importância para evitar prováveis situações de deficiências de vitaminas e minerais, que venham a acontecer com a eliminação dos componentes alimentares citados e, sobretudo, as chances de início de uma síndrome de abstinência. Esta pode vir a ocorrer devido ao bloqueio e intervenção da ação opioide dos peptídeos no sistema nervoso central, tal situação pode não causar grande impacto nutricional para o paciente^(6,7,17).

A atuação opioide dos peptídeos dentro do sistema nervoso central é necessariamente um determinante de grande relevância no tratamento da criança portadora do espectro autista, assim como as implicações de uma possível síndrome de abstinência, associadas à retirada do glúten e da caseína. É fundamental uma atenção acentuada do nutricionista e de toda a equipe envolvida no tratamento do paciente autista^(6,7,17).

A suplementação de ômega-3

As inflamações gastrointestinais acometem grande parte dos autistas, resultando em alterações cognitivas, afetando o humor, o comportamento, a concentração, a linguagem, entre outros sintomas desses indivíduos. Devido a dificuldades alimentares, as crianças com TEA apresentam níveis baixos de ácidos graxos, principalmente o ômega 3 (ω -3). Os níveis baixos de ω -3 podem acarretar em um desenvolvimento e funcionamento inadequado do SNC da criança, gerando hiperatividade, alterações de comportamentos, dislexia, dificuldades motoras, características do TEA^(16,32).

El-Ansary et al.⁽¹¹⁾, realizaram uma pesquisa com 26 autistas (entre 4 e 12 anos) e 26 controles (entre 4 e 11 anos) com intuito de comparar os perfis de ácidos graxos plasmáticos entre esses indivíduos. Nenhum dos participantes autistas estava fazendo dieta especial ou tratamentos alternativos. Foi coletada amostras de sangue após jejum de 10 horas e então analisadas. Os resultados obtidos concluíram níveis baixos de Ácidos Graxos Poli-insaturados (PUFAs) nos pacientes com TEA comparados ao grupo controle, principalmente o DHA. Essas alterações foram relacionadas ao estresse oxidativo e disfunção mitocondrial dos autistas.

Como um componente na alimentação, o ômega-3 se faz presente na membrana celular, e desempenha um papel fundamental na resposta de neurotransmissores e estimulação neuro-hormonal⁽³³⁾. As várias ações dos ácidos graxos ômega-3 nos mecanismos neurais demonstram que a depleção destes, podem causar diversas falhas nas funções cerebrais. Por isso, a suplementação do ômega-3 nos pacientes com TEA vem sendo amplamente utilizada como uma terapia alternativa complementar, com o objetivo de trazer melhoras em sintomas do distúrbio, e ajudar no desenvolvimento de competências como o aprendizado de idiomas⁽³³⁻³⁴⁾.

Ooi et al.⁽³⁵⁾ realizaram um estudo piloto aberto em Cingapura, com 41 crianças e adolescentes (7 a 18 anos) com autismo. O estudo tinha como objetivo analisar os efeitos da suplementação de ômega 3 no Transtorno do Espectro Autista. Os participantes receberam 1g/

dia de ω -3 durante 12 semanas, então foram analisadas as amostras de sangue coletadas no pré-tratamento e pós-tratamento. Os resultados demonstraram melhora dos principais sintomas do TEA, como a atividade cognitiva e socialização. A análise de sangue também mostrou alterações positivas nos perfis de ácidos graxos após a suplementação de ômega. Os autores concluíram que a suplementação foi bem tolerada e não causou efeitos colaterais graves.

Sánchez et al.⁽³³⁾ realizaram um estudo na cidade de Monterrey, em 15 crianças autistas entre 3 a 12 anos, com objetivo de avaliar os efeitos de uma dieta SGSC e a suplementação de ômega 3. O estudo consistiu em dividir os participantes em três grupos, grupo A: recebeu a dieta sem glúten e sem caseína; grupo B: recebeu a dieta SGSC e a suplementação de ômega 3 (dose de 1,2g/dia); grupo C: não recebeu dieta e nem suplementação. A intervenção nutricional teve duração de 8 semanas com 1 reunião por semana para monitoramento. Os resultados do estudo sugeriram que a suplementação de ômega 3 juntamente com uma dieta sem glúten e sem caseína tiveram efeitos positivos nos sintomas comportamentais do TEA, comparados ao grupo que recebeu somente a dieta.

Em situações nas quais as crianças possuem uma deficiência de ácidos graxos, há uma tendência de afetar a produção de neurotransmissores e o processo de cognição pode ser alterado. Muitos estudiosos acreditam na possibilidade de que melhorias na dieta da criança autista tem um impacto positivo para uma possível modulação benéfica no seu comportamento, função cerebral e saúde de uma forma geral^(16,36-37). Os PUFAs podem ser um grande potencial para alterar o trajeto de desenvolvimento relacionados a distúrbios do TEA, devido a sua grande influência no desenvolvimento e funcionamento adequado do cérebro⁽³⁸⁾.

Existem indícios de uma melhora estatística comportamental em crianças autistas, que são adeptas de uma alimentação exclusiva de glúten e caseína. Em relação à adesão do ômega 3, é observada uma influência positiva no comportamento. Devido a esses fatores, a suplementação dos ácidos graxos ômega 3 é reconhecida como uma forma de terapia nutricional para melhoras comportamentais atribuídas a crianças portadoras de autismo^(16,33).

Alterações gastrointestinais

Segundo González⁽¹⁸⁾, além dos sintomas como distúrbios de linguagem e comportamentos estereotipados, existe uma prevalência de significativas desordens fisiológicas nos portadores de autismo. Especificamente, desordens gastrointestinais, que agravam os distúrbios comportamentais por provocarem inflamações na parede do intestino, desconforto, aumento da permeabilidade intestinal e desequilíbrio da microbiota intestinal.

As alterações gastrointestinais acometem aproximadamente 40 a 60% dos indivíduos com TEA. Dentre os sintomas, estão: dor abdominal, diarreia, constipação, enterocolite autística, gastrite, esofagite, refluxo gastroesofágico, deficiência na produção de enzimas digestivas, disbiose intestinal, alteração da resposta imune, deficiências nutricionais vitamínicas e minerais, alergias alimentares múltiplas, agressão cerebral pelos opioides componentes da dieta (glúten e caseína) e deficiências de ácidos graxos, como o ômega 3⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Indivíduos com TEA apresentam alterações na microbiota intestinal e, por consequência,

o sistema digestivo se torna uma fonte de neurotoxinas. No TGI desses indivíduos, há um maior quantitativo de bactérias *Clostridium* e *Lactobacillus* que influenciam no metabolismo de neurotransmissores, como a serotonina. Existe também uma diminuição de *Bacteroides* e *Firmicutes*, bactérias responsáveis pela contribuição da formação de barreira intestinal, proteção de colonização intestinal e metabolização de partículas alimentares não digeríveis^(2,21).

A associação do TEA com o eixo cérebro-intestino-microbiota surgiu após hipóteses que a restrição alimentar poderia diminuir sintomas em algumas patologias, como na fenilcetonúria. Devido isso, a permeabilidade intestinal no TEA foi amplamente estudada e associada a alergias alimentares, por alterar a funcionalidade do eixo cérebro-intestino-microbiota⁽²²⁻²³⁾. Não obstante, embora alguns estudos demonstrem haver resultados positivos de uma dieta sem glúten e sem caseína em relação aos sintomas gastrointestinais, de crianças com TEA, fica evidente a necessidade de novos estudos para assegurar o uso dessa prática de forma benéfica.

CONCLUSÃO

Estudos sobre a dieta sem glúten e sem caseína (SGSC) demonstraram contribuir para a melhora das alterações cognitivas, gastrointestinais e/ou comportamentais dos portadores de TEA. Assim como a suplementação de ômega foi identificada como uma terapia nutricional alternativa eficiente para atenuar os sintomas gastrointestinais e comportamentais desses indivíduos.

Contudo, mesmo diante dos efeitos positivos de uma dieta isenta de glúten e caseína para os portadores de TEA, ainda são necessárias mais pesquisas para determinar a sua verdadeira eficácia. Nesse sentido, são necessários estudos futuros com amostras maiores, melhor delineados, principalmente os ensaios clínicos, randomizados e controlados, que permitam um entendimento apropriado para maior segurança nessa prática.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. SM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Porto Seguro: Artmed Editora, 2014.
2. Carmo-Cupertino M, Resende MB, de Freitas VI, de Carvalho CA, Duarte VF, Ramos GA. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. *ABCS Health Sciences*, 2019;44(2):120-130. Disponível em: <https://doi.org/10.7322/abcshs.v44i2.1167>. Acesso 05 maio 2020.

3. Pimentel YRA, Picinin CTR, Moreira DCF, Pereira ÉAA, Pereira MAO, Vilela BS. Restrição de glúten e caseína em pacientes com transtorno do espectro autista. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN*, 2019;10(1):3-8. Disponível em: <https://rasbran.com.br/rasbran/article/view/657>. Acesso 03 maio 2020.
4. Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. *Einstein*, 2017;15(2):233-8.
5. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveillance Summaries*, 2018;65(3):1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237390/>. Acesso 07 abr 2020.
6. Leal M, Nagata M, Morais CN, Pavanello U, Ferreira NVR. Terapia nutricional em crianças com transtorno do espectro autista. *Cadernos da Escola de Saúde*, 2015;1(13):1-13. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2425>. Acesso 06 abr 2020.
7. Batista AR, Xavier TVCL, Ferreira J. A influência da alimentação no Transtorno do Espectro Autista. *Revista Conexão Eletrônica*, 2019;16(1):1072-1080.
8. Araújo DR de, Neves AS. Análise do uso de dietas Gluten Free e Casein Free em crianças com Transtorno do Espectro Autista. *Cadernos UniFOA*, 2017;6(1):23-9. Disponível em: [https://doi.org/10.47385/cadunifoa.v6i1%20\(Esp.\).1218](https://doi.org/10.47385/cadunifoa.v6i1%20(Esp.).1218). Acesso em 12 mar 2020.
9. Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, Seim A, Reichelt KL, Todd L, et al. Gluten-and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Frontiers in human neuroscience*, 2013;6(1):344. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00344>. Acesso em: 12 mar 2020
10. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World Journal of Pediatrics*, 2016;12(4):436-442. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-016-0040-z>. Acesso 20 abr 2020.
11. El-Ansary AK, Bacha AGB, Al-Ayahdi LY. Plasma fatty acids as diagnostic markers in autistic patients from Saudi Arabia. *Lipids in health and disease*, 2011;10(1):62. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1476-511X-10-62>. Acesso 07 maio 2020.
12. Brigandi SA, Shao H, Qian SY, Shen Y, Wu BL, Kang JX. Autistic children exhibit decreased levels of essential fatty acids in red blood cells. *International journal of molecular sciences*, 2015;16(5):10061-10076. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms160510061>. Acesso 10 maio 2020.
- 13 Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One*, 2016;11(5):1-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156432>. Acesso 13 abr 2020.
14. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, Kruger MC, Conlon CA, Beck KL, Von Hurst PR. 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*,

2017;9(2):155. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu9020155>. Acesso 04 abr 2020.

15. Yui K, Imataka G, Kawasak Y, Yamada H. Increased ω -3 polyunsaturated fatty acid/arachidonic acid ratios and upregulation of signaling mediator in individuals with autism spectrum disorders. *Life sciences*, 2016;145(1):205-212. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.039>. Acesso 08 mar 2020.

16. Azevedo EO, Dias DAM. Efeito do ômega-3 no perfil cognitivo. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*, 2019;45(80):14-22.

17. Carvalho JA, Santos CSS, Carvalho MP, de Souza LS. Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista. *Revista Científica do ITPAC*, 2012; 5(1):1-7. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/51/1.pdf>. Acesso 09 mar 2020.

18. González LG. Manifestaciones gastrointestinales en trastornos del espectro autista. *Colombia Médica*, 2010;36(2):36-8. Disponível em: <http://uvsalud.univalle.edu.co/colombiamedica/index.php/comedica/article/view/351>. Acesso 15 mar 2020.

19. Kraneveld AD, Szklany K, de Theije CGM, Garssen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: Central role for the microbiome. *International review of neurobiology*, 2016; 131(1):263-287. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.09.001>. Acesso 20 abr 2020.

20. Marcelino C. Autismo – esperança pela nutrição: Histórias de vida, lutas, conquistas e muitos ensinamentos. São Paulo: MBOOKS; 2018.

21. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life sciences*, 2018;194(1):111-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.027>. Acesso 05 abr 2020.

22. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, VandeWater, J, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*, 2010;125(Supp.1):S1-S18. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>. Acesso 03 abr 2020.

23. Whiteley P. Food and the gut: relevance to some of the autisms. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2017;76(4):478-483. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0029665117002798>. Acesso 15 abr 2020.

24. Hyman SL, Stewart PA, Foley, J., Peck, R., Morris, D. D., Wang, H., & Smith, T. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 2016;46(1):205-220. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>. Acesso 18 abr 2020.

25. Higuera M. Tratamientos biológicos del autismo y dietas de eliminación. *Revista chilena de pediatría*, 2010;81(3):204-214. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062010000300002>. Acesso 15 abr 2020.

26. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Intolerância ao leite, beta-caseína e lactose. *Nutrientes*, 2015;7(9):7285-7297. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu7095339>. Acesso 06 mar 2020.

27. Bashir S, Al-Ayadhi LY. Effect of camel milk on thymus and activation-regulated chemokine in autistic children: double-blind study. *Pediatric research*, 2014;75(4):559. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/pr2013248>. Acesso 10 mar 2020.

28. Al-Ayadhi LY, Elamin NE. Camel milk as a potential therapy as an antioxidant in autism spectrum disorder (ASD). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013; 2013(1):1-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/602834>. Acesso 13 maio 2020.
29. Monteiro MA, Santos AAAD, Gomes LMM, Rito, RVVF. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre intervenções nutricionais. *Revista Paulista de Pediatria*, 2020;38(1):1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018262>. Acesso 25 mar 2020.
30. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, 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*, 2010;13(2):87-100. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>. Acesso 14 abr 2020.
31. Costa C, Sampaio AS, Rodrigues I, Miranda M, Pinto E. Gluten- and Casein-Free Diet as an Intervention for Autism Spectrum Disorders: a Review. *Nutricias*, 2015;1(24):6-9. Disponível em: <https://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/19876/4/n24a02.pdf>. Acesso 10 abr 2020.
32. Kawicka A, Regulska-Ilow B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 2013;64(1):1-12.
33. Sanchez KAS, Ledesma VB, Sepulveda GG, Robles SC, Zamora LM, Peña MAS. Intervención Nutricional con Omega 3 en un grupo de pacientes con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista (TEA). *Revista Salud Pública y Nutrición*, 2019;17(4):27-33. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2018/spn184c.pdf>. Acesso 11 mar 2020.
34. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RLA. pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 2011;41(5):545-554. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10803-010-1078-8.pdf>. Acesso 14 mar 2020.
35. Ooi YP, Weng SJ, Jang LY, Low L, Seah J, Teo S, et al. 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*, 2015;69(8):969-971. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ejcn201528>. Acesso 27 mar 2020.
36. Kałużna-Czaplińska J, Józwik-Pruska J. Nutritional strategies and personalized diet in autism-choice or necessity? *Trends in Food Science & Technology*, 2016;49(1):45-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.005>. Acesso 26 mar 2020.
37. López JB, Muñoz AMR. Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Psiquiatría Biológica*, 2017;24(1):39-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2016.08.002>. Acesso 07 abr 2020.
38. Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, et al. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: effect on cell membrane composition and behavior. *European Neuropsychopharmacology*, 2017;27(12):1319-1330. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.426>. Acesso 22 abr 2020.