



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

ANTONIO HUGO TOMÉ OLÍMPIO

**A INFLUÊNCIA DE COMPONENTES DA ALIMENTAÇÃO NO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA (TEA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

FORTALEZA-CE

2022

ANTONIO HUGO TOMÉ OLÍMPIO

A INFLUÊNCIA DE COMPONENTES DA ALIMENTAÇÃO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Janete Eliza Soares de Lima.

FORTALEZA-CE

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Olimpio, Antonio Hugo Tomé.

A INFLUÊNCIA DE COMPONENTES DA ALIMENTAÇÃO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA (TEA): : UMA REVISÃO INTEGRATIVA / Antonio Hugo Tomé Olímpio. – 2022.
44 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.

Orientação: Profa. Dra. Janete Eliza Soares de Lima.

1. transtorno do espectro autista. 2. comportamento alimentar. 3. dieta. I. Título.

CDD 615

ANTONIO HUGO TOMÉ OLÍMPIO

A INFLUÊNCIA DE COMPONENTES DA ALIMENTAÇÃO NO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA (TEA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovada em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Janete Eliza Soares de Lima.
(Orientadora) Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Luzia Izabel Mesquita Moreira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Flávio Rodrigues Lopes Filho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ao meu Deus, Todo-Poderoso que protege e
guia todos os passos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me abençoado durante toda essa jornada com saúde, esperança e fé, mesmo em tempos difíceis, a presença de Deus na minha vida fez com que eu chegasse até aqui.

Aos meus maiores apoiadores, minhas amadas Dávina, Melry e Bertanira que nunca mediram esforços para eu conseguir realizar todos os meus sonhos.

À minha querida vó que apesar de não estar mais presente aqui na terra me presenteou com lembranças e momentos incríveis que jamais serão esquecidos.

À minha família: irmãos, tias, primos e primas, sobrinhos e afilhada que sempre me tiveram nas suas orações e também no coração.

À professora Doutora Janete Eliza Soares de Lima, do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Ceará – UFC, pela grande competência, profissionalismo, incentivo e paciência durante a orientação deste trabalho.

Ao meu coorientador, Flávio Rodrigues, por todas as palavras de sabedoria, conversas, compreensão e conselhos que tanto me incentivam.

Aos membros desta banca, pela disponibilidade e colaboração neste trabalho.

Aos meus amigos da faculdade e companheiros de profissão, principalmente Sabrina, Maira, Lara, Gabrielle, Jonas, Amanda, Luana, Joshua, Jamille, Marina e Maria Clara que contribuíram substancialmente com o meu crescimento pessoal e profissional nessa jornada.

Aos meus amigos do interior que direta ou indiretamente me motivaram durante toda a graduação a não desistir e acreditar nos meus sonhos, principalmente Andressa, Mirella, Larissa e Liandra.

Aos professores e funcionários do curso de Farmácia, sou grato pelos aprendizados e vínculos construídos durante essa jornada.

À Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis - PRAE da Universidade Federal do Ceará -UFC por todo apoio prestado através dos seus programas sociais, sem eles a permanência na universidade teria sido mais desafiadora.

À Universidade Federal do Ceará – UFC, pois me formar nesta instituição tão prestigiada significa a realização de um sonho.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo.”

Paulo Freire

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio no neurodesenvolvimento caracterizado por desenvolvimento atípico, manifestações comportamentais, déficits na comunicação e na interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados, podendo apresentar um repertório restrito de interesses e atividades. A etiologia do TEA permanece desconhecida, evidências científicas apontam que não há uma causa única, mas ocorre pela interação de fatores genéticos e ambientais. Apesar de não ser um fator principal para diagnóstico, a dificuldade alimentar é observada em indivíduos que são diagnosticados com o autismo quando comparado às pessoas que não possuem tal condição. Portanto, o presente estudo teve como finalidade avaliar as informações relacionadas a dietas para os diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista em prol da melhora dos sintomas. Diante disso, foi realizado uma revisão bibliográfica com pesquisas no banco de dados PubMed e *ScienceDirect*, utilizando os descritores obtidos em MESH (*Medical Subject Headings*): “autism spectrum disorder”, “feeding behavior”, “diet” e obtidos em DECS (Descritores em Ciências da Saúde): “Transtorno do espectro autista”, “comportamento alimentar”, “dieta” no período de agosto a outubro de 2022 em periódicos e publicações que abordassem o tema estudado. Foram encontrados muitos estudos no recorte temporal com os descritores pesquisados, sendo 111 na PubMed e 5188 na *ScienceDirect*, onde após analisar os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 estudos para a realização do trabalho. A pesquisa destacou diversas informações relacionadas a influência alimentar em pacientes com autismo, apesar de os estudos não apontarem uma certeza, é evidenciado que há uma correlação entre a alimentação e o desenvolvimento de certos sintomas relacionados ao transtorno, principalmente em relação a microbiota do indivíduo, as deficiências e carências nutricionais, em detrimento ao comportamento predominante desses pacientes em aversão aos alimentos. Contudo, são necessários mais estudos para comprovar a real eficácia dessas intervenções nutricionais no tratamento do TEA.

Palavras-chave: transtorno do espectro autista; comportamento alimentar; dieta.

ABSTRACT

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by atypical development, behavioral manifestations, deficits in communication and social interaction, repetitive and stereotyped behavior patterns, and may present a restricted repertoire of interests and activities. The etiology of ASD remains unknown, scientific evidence indicates that there is no single cause, but it occurs due to the interaction of genetic and environmental factors. Despite not being the main factor for diagnosis, eating difficulties are observed in individuals who are diagnosed with autism when compared to people who do not have this condition. Therefore, the present study aimed to evaluate information related to diets for those diagnosed with Autistic Spectrum Disorder to improve symptoms. Given this, a bibliographic review was carried out with searches in the PubMed and ScienceDirect databases, using the descriptors obtained in MESH (Medical Subject Headings): “autism spectrum disorder”, “feeding behavior”, “diet” and obtained in DECS (Descriptors in Health Sciences): “Autistic spectrum disorder”, “eating behavior”, “diet” from August to October 2022 in journals and publications that addressed the subject studied. Many studies were found in the time frame with the searched descriptors, 111 in PubMed and 5188 in ScienceDirect, where after analyzing the inclusion and exclusion criteria, 24 studies were selected to carry out the work. The research highlighted several pieces of information related to the food influence in patients with autism, although the studies do not indicate certainty, it is evidenced that there is a correlation between food and the development of certain symptoms related to the disorder, mainly concerning the individual's microbiota, deficiencies, and nutritional deficiencies, to the detriment of the predominant behavior of these patients in aversion to food. However, further studies are needed to prove the real effectiveness of these nutritional interventions in the treatment of ASD.

Keywords: autism spectrum disorder; eating behavior; diet.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma dos critérios de busca e seleção dos estudos	24
Figura 2 – Quadro com as características dos estudos selecionados	25
Figura 3 – Gráfico da prevalência de TEA de 2004 a 2021 nos EUA	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEA	Transtorno do Espectro Autista
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
SNC	Sistema Nervoso Central
DNA	<i>Ácido Desoxirribonucleico</i>
MHTRF	<i>Metileno-tetra-Hidrofolato Redutase</i>
DC	Dieta Cetogênica
KB	Copos Cetônicos
ACA	Acetoacetato
BHB	Db-hidroxi-butarato
MCT	Triglicérides de Cadeia Média
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
EUA	Estados Unidos da América
MEAL	Gerenciamento de Aversões Alimentares e Variedade Limitada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EPA	Eicosapentaenoic Acid
DHA	Docosapentaenoic Acid

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TÉORICO	16
2.1	Transtorno do Espectro Autista (TEA)	16
2.2	Sintomas gastrointestinais no TEA	17
2.3	Deficiências nutricionais	18
2.4	Dieta livre de caseína e glúten	19
2.5	Dieta cetogênica	20
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo geral	22
3.2	Objetivos específicos	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	Delineamento e local de pesquisa	23
4.2	Critérios de inclusão e exclusão	23
4.3	Análise de resultados	23
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) refere-se a uma série de distúrbios em diversos graus que compromete três principais áreas, como comportamento social, comunicação e linguagem. Os indivíduos que possuem o transtorno apresentam uma gama estreita de interesses e atividades que são únicas para o indivíduo e realizadas de forma repetitiva (Organização Mundial da Saúde, 2020).

Apesar de alguns esforços preliminares, inexistem estudos confiáveis de base populacional que apontem a incidência deste quadro no Brasil e, até mesmo, nos demais países da América Latina (OMS, 2020).

Embora a etiologia do TEA permaneça desconhecida, evidências emergentes sugerem que múltiplos fatores genéticos podem estar envolvidos em conjunto com um catalisador ambiental (CUSCO *et al.*, 2009).

A teoria do excesso de opioides é uma teoria etiológica que implica em atividade enzimática insuficiente, aumento da permeabilidade gastrointestinal e absorção de subprodutos tóxicos de proteínas incompletamente digeridas de laticínios (caseína) e cereais (glúten) (WAKEFIELD *et al.*, 1998; WHITELEY *et al.*, 1999).

Entre os fatores patogênicos do TEA há componentes genéticos muito fortes, onde a herdabilidade foi estimada entre 60% a mais de 80%. Os fatores genéticos que afetam o TEA são muito heterogêneos e há poucos genes cuja associação ao TEA foi bem caracterizada (HUGUET; BOURGERON, 2016).

Ao lado dos fatores genéticos, os elementos ambientais implicados no aumento do risco de TEA parecem incluir: poluição do ar, exposição a pesticidas, infecções maternas, fatores dietéticos, diabetes materno, estresse, medicamentos, infecções, condições inflamatórias ou consumo de antibióticos durante a gravidez (RAZ *et al.*, 2015).

Segundo dados do *Center of Diseases Control and Prevention* (CDC), órgão ligado ao governo dos Estados Unidos, o transtorno do espectro autista, supostamente, afeta 1% a 2% da população mundial. Nos Estados Unidos, a prevalência de TEA tem aumentado constantemente, com uma em cada 44 crianças afetadas nos relatórios epidemiológicos mais recentes e, apesar desta estimativa representar um valor médio, a prevalência relatada pode variar entre os estudos realizados, pois em muitos países de baixa e média renda esses dados são desconhecidos. Há muitas explicações possíveis para essa elevação evidente, incluindo aumento da conscientização sobre o tema, expansão dos critérios diagnósticos, melhores

ferramentas de identificação da condição e aprimoramento das informações reportadas (MAENNER *et al.*, 2018).

Apesar de não ser um fator principal para diagnóstico do TEA, a dificuldade alimentar é observada em indivíduos que são diagnosticados com o autismo quando comparado às pessoas que não possuem tal condição. Esses indivíduos, em geral, possuem problemas com a ingestão de certos alimentos, causando seletividade alimentar de acordo com a textura ou tipo de determinada alimentação. Tais atitudes levam a problemas mais graves, como a qualidade da dieta, deficiência nutricional e alteração da microbiota intestinal (WING; GOULD; GILLBERG, 2011; MATSON; HATTIER; BELVA, 2012).

Como um dos exemplos da dieta associada ao Transtorno do Espectro Autista, como a dieta livre de glúten e caseína observa-se que sintomas gastrointestinais são comumente verificados em crianças com autismo e chamam a atenção para um potencial ligação entre autismo e sensibilidade ao glúten e a caseína (KANG; WAGNER; MING, 2014).

As proteínas nutricionais do glúten (do trigo) e da caseína (dos produtos lácteos) têm uma estrutura molecular semelhante e são metabolizadas em gluteomorfina (ou gliadorfina) e casomorfina, respectivamente. Demonstrou-se que esses peptídeos se ligam a receptores opiáceos no sistema nervoso central e imitam os efeitos das drogas opiáceas. Especulou que esses peptídeos opioides formados durante a digestão levam a um aumento da atividade no sistema opioide endógeno, que é ligada aos sintomas do autismo (teoria do excesso de opioides) (PANKSEPP, 1979).

Os peptídeos, gluteomorfina e casomorfina, depois de formados após a digestão da gliadina (glúten) e caseína, respectivamente, são absorvidos devido ao “intestino permeável” e metabolizados insuficientemente ao chegar no fígado, com isso os excedentes desses peptídeos opioides que ainda não foram metabolizados chegam na circulação sanguínea, atravessando a barreira hematoencefálica causando efeitos diretos no cérebro (WHITELEY *et al.*, 2013).

Estudos relatam que indivíduos autistas, os quais aderiram a uma dieta isenta de caseína e glúten, apresentaram melhora dos sintomas. A gluteomorfina e a caseomorfina podem causar danos nas vilosidades da membrana intestinal resultando em uma má absorção dos nutrientes (MAHAN *et al.*, 2002).

Segundo Silva (2011), essas alterações no funcionamento do sistema digestório estão associadas a proteases responsáveis pela hidrólise de algumas proteínas, como a caseína e o glúten, as quais geram um aumento na concentração de peptídeos opioides circulantes.

Diante do exposto, este projeto propõe uma discussão da influência e restrições da dieta na melhoria dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista.

Destes pressupostos até agora discutidos, surgiu a necessidade desta revisão de literatura, primeiramente devido ao aumento dos números de casos desse distúrbio do neurodesenvolvimento no Brasil e no mundo (SILVA, 2011). Em segundo lugar, a tentativa de associação de uma dieta adequada, complementar ao uso de medicamentos e terapias de acompanhamentos diversas, amenizando sintomas frequentemente observados em pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA), como, por exemplo, os transtornos gastrointestinais, os quais causam por vezes desconforto e agravar acometimentos em outras áreas, como as cognitivas e comportamentais. Por fim, trazer à tona, novas discussões sobre a alimentação relacionada com o comportamento do portador do TEA. Oportunizar a reflexão sobre a ingestão de determinados alimentos, mostrar como amenizar os sintomas e contribuir com a qualidade de vida do paciente, dos pais, familiares e cuidadores.

2. REFERENCIAL TÉORICO

2.1 Transtorno do Espectro Autista

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) está inserido nos transtornos de neurodesenvolvimento no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), aparentando ser um conjunto de desordens comportamentais, como problemas na verbalização, no comportamento e na inserção social, além das alterações relacionadas aos sistemas: imunológico, endócrino, cognitivo, gastrointestinal, metabólico, nutricional e, também, à hiperatividade, à ansiedade, aos fenômenos epigenéticos, ao microbioma e às mitocôndrias (HSIAO, 2013; TROISI *et al.*, 2020; DSM-5, 2014).

O TEA é um tipo de transtorno que atinge, geralmente, crianças em sua fase pré-escolar (3 anos) quando elas podem apresentar algum nível de atraso ou perda de habilidade (TROISI *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que o autismo não é único em todas as crianças, existindo diversos graus e classificação para diagnosticá-lo, para tanto ele pode ser dividido em três níveis de acordo com sua gravidade, sendo o nível 3 o que necessita de um maior apoio para o seu controle, no qual a criança apresenta deficiência grave de habilidades motoras e cognitivas. Avalia a intensidade da sintomatologia do TEA e a gravidade de comportamentos autistas em 14 áreas funcionais ao atribuir uma pontuação de 1 a 4. Uma pontuação geral é calculada ao se acrescentarem todas as notas para situar três níveis: “autismo severo” (pontuação entre 37 e 60), “autismo leve a moderado” (pontuação entre 30 e 36,5) e “inexistência de TEA” (pontuação inferior a 30) (DSM-5, 2014).

É necessário destacar que a maioria dos diagnósticos é no gênero masculino, estando representado em até 50% dos casos. Supõe-se que isso pode ocorrer levando em consideração que as meninas apresentam manifestações mais sutis, sendo, assim, mais difícil o seu diagnóstico (DSM-5, 2014).

Os fatores de riscos associados ao TEA são decorrentes de anormalidades cromossômicas, isto é, genéticas e epigenéticas associadas a problemas da metilação do *ácido desoxirribonucleico* (DNA), pois o ambiente externo em que a gestante está exposta pode ser o gatilho e ativar os genes do transtorno, apresentando inúmeros polimorfismos, como, por exemplo, o da *metilenotetra-hidrofolato redutase* (MHTRF), ou seja, dificuldade de metilação

do ácido fólico (vitamina B9), elevando, por consequência, os níveis de homocisteína no sangue e baixos níveis de ácido fólico e de outras vitaminas, causando alterações cognitivas e centrais do sistema nervoso do feto (HERTZ; SCHMIDT; KRAKOWIAK, 2018).

Segundo Lee e Mcgrath (2015), a idade dos pais no momento da concepção também é um dos fatores determinantes para o aumento da incidência do TEA, posto que, à medida que eles envelhecem, estão mais suscetíveis a alterações naturais do próprio envelhecimento, como a diminuição da imunidade, a perda da independência relacionada à perda da força motora, a queda da qualidade dos espermatozoides e dos óvulos, bem como a desregulação endócrina. Além do mais, a exposição excessiva a agrotóxicos, a metais pesados e o modo como a criança vem ao mundo, se é por meio do parto normal ou cesárea, são fatores para que a criança desenvolva algum tipo de transtorno, como o do autismo. Em relação ao parto, este estudo confirma que as crianças nascidas por cesárea são aproximadamente 20% mais prováveis de serem diagnosticadas como tendo TEA. No entanto, a associação não persistiu ao usar irmãos como controles no estudo, o que indica que esta associação pode ser devido a fatores de confusão familiar, por fatores genéticos e/ou ambientais.

2.2 Sintomas gastrointestinais no TEA

Problemas gastrointestinais são comuns em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), especialmente constipação crônica, diarreia, dor abdominal e inflamação gastrointestinal. Um estudo descobriu que esses problemas estão fortemente correlacionados com a gravidade do autismo, sugerindo que é importante investigá-los (BUIE; CAMPBELL; FUCHS, 2010).

Conforme relato, os problemas gastrointestinais parecem ser em parte devido a deficiências nas enzimas digestivas, em parte devido a sensibilidades alimentares e possivelmente devido a baixos níveis de ácidos graxos (KANG *et al.*, 2017).

Um grande estudo de Horvath *et al.* (1999) avaliou a atividade da dissacaridases (dissacarases, enzimas para digerir açúcares simples) de biópsias endoscópicas em 90 crianças com TEA. Esses pesquisadores descobriram que 49% tinham pelo menos uma atividade enzimática deficiente e 20% tinham deficiências em duas ou mais enzimas dissacaridases. Observou-se que as deficiências mais frequentes foram de lactose e maltase, seguidas por sacarase, palatinase e glucoamilase. Todas as crianças com baixa atividade enzimática apresentaram fezes moles e/ou gaseificação.

Outro grande estudo, envolvendo amostras de biópsia intestinal de 199 crianças e adultos com TEA (idades de 22 meses a 28 anos), também descobriu que muitos tinham deficiências em dissacaridasas. Especificamente, descobriram que 62% tinham deficiências de lactase, 16% eram deficientes em sacarase e 10% eram deficientes em maltase (KUSHAK *et al.*, 2011).

2.3 Deficiências nutricionais

A literatura científica tem se aprofundado e se consolidado há bastante tempo em torno da dietética e da alimentação, especialmente nas horas das refeições e da qualidade nutricional. Dessa forma, as crianças, normalmente, já estão suscetíveis à seletividade alimentar e, quando elas são consideradas atípicas, conseguem ser ainda mais vulneráveis a essa ocorrência, limitando-se a variedade de alimentos, o que pode ocasionar carências nutricionais e/ou desnutrição calórico-proteica. Além disso, a indisciplina também contribui para a inadequação alimentar (KOCOVSKA *et al.*, 2012).

A baixa qualidade nutricional atribuída à seletividade alimentar e ao consumo de alimentos industrializados se torna bastante preocupante por parte da comunidade científica e acadêmica bem como dos pais, quando estes não conseguem ter uma renda fixa suficiente para conseguir comprar alimentos mais variados. Com isso, as deficiências nutricionais mais presentes em crianças com TEA são: ferro, zinco, cobre, fibras, antioxidantes, ômega 3, cálcio, magnésio e vitaminas B9 e B12 (DOMINGUES, 2011; MAIN *et al.*, 2010).

Logo, dados apontam e demonstram que crianças com TEA possuem deficiências nutricionais e até três vezes mais chances de serem obesas do que os adolescentes não autistas. Isso se dá através de diversos fatores, ou seja, baixa qualidade nutricional devido à seletividade alimentar e ao consumo de industrializados (BRUNO; CZEPIELEWSKI, 2007).

Assim, essas crianças possuem uma alimentação limitada e restritiva devido à seletividade alimentar, sendo necessário orientar a familiar a utilizar diversas abordagens e estratégias de técnicas de preparo e seleção dos alimentos, visto que essa seletividade pode ser influenciada pelo odor, textura, cor, temperatura dos alimentos, o que pode contribuir para um aumento da ingestão calórica e deficiência de vitaminas e minerais (GALIATSATOS; GOLOGAN; LAMOUREUX, 2009).

Vale destacar que a inadequação do estado nutricional e do consumo alimentar pode agravar a sintomatologia clínica do TEA, causando um impacto na qualidade de vida do paciente e dos familiares, visto que é durante a primeira infância que a criança possui

necessidades nutricionais aumentadas, as quais precisam ser supridas através da alimentação e nutrição (CAETANO; GURGEL, 2018).

2.4 Dieta livre de caseína e glúten

Atualmente um dos principais tratamentos mais estudados para o controle de sintomas do autismo são as intervenções nutricionais, a fim de minimizar os efeitos deletérios causados pela má metabolização de substâncias alimentares muito comuns em crianças autistas (LY *et al.*, 2017).

As substâncias alimentares são: o glúten, proteínas presentes, especialmente, nos cereais, como trigo, cevada, centeio e aveia; a caseína, uma proteína presente nos laticínios e derivados, dificilmente digerida por indivíduos com autismo, formando moléculas exorfinas (WHITELEY, 2015).

A exorfina é um peptídeo opioide exógeno, que interage com receptores opioides, gerado através da ingestão de proteína de glúten e caseína. Com isso, ocorre a formação de peptídeos com atividade opioide, gluteomorfinas e casomorfinas, respectivamente. Assim, essas moléculas conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica, causando efeitos no nível do sistema nervoso central (SNC), agravando ainda mais a sintomatologia do autismo, por isso o protocolo no manejo do autismo é avaliar a individualidade e a resposta alimentar a essas substâncias na criança antes das restrições (STEWART *et al.*, 2015).

Desse modo, quando existe a falta de medicações para o controle do TEA, os familiares e/ou os pais buscam por profissionais para amenizar os sintomas do autismo através de tratamentos alternativos, ou seja, a inclusão de dietas sem glúten e sem caseína (MULLOY *et al.*, 2011).

Existem evidências de que os alimentos que contêm caseína e glúten devem ser eliminados da dieta. Isso é justificado devido a essas moléculas causarem um estado inflamatório crônico grave nos órgãos mais sensibilizados, visto que, quando ocorre metabolização, em especial da caseína, esta se transforma em beta-casomorfina, que é absorvida pela parede intestinal, ultrapassando a barreira hematoencefálica e causando toxicidade no SNC (SILVA, 2011).

Existem estudos bem conduzidos, em que até 80% dos pacientes com TEA, ao adotar o protocolo de exclusão da caseína e glúten, tiveram, como resultado, uma redução significativa da atividade comportamental relacionada aos sintomas desse transtorno, como

agressividade, falta de atenção, problemas na fala, dificuldades de socialização e comportamento autodestrutivo, além de melhorar a permeabilidade intestinal, os sintomas do TGI, ou seja, menor desconforto gástrico, controle da diarreia e melhor tolerância a outros alimentos (PIMENTEL *et al.*, 2019).

Um dos marcadores estudados e que pode ser utilizado é a zonulina sérica, sendo a zonulina uma proteína, ativada pela gliadina, produzida principalmente no fígado e na superfície apical dos enterócitos da mucosa intestinal que modula a permeabilidade das junções apertadas entre as células da parede do trato. A zonulina parece ser o modulador primário para regular a permeabilidade das barreiras intestino-sangue e sangue-cérebro e tem sido usada como um indicador clínico da permeabilidade intestinal, sendo também um potencial marcador inflamatório e contribuindo para a imunidade inata intestinal. A zonulina tem sido associada a inflamação de baixo grau e doenças autoimunes, bem como TEA, que pode ter um componente autoimune. Descobriu-se que crianças com TEA apresentam uma reatividade imunológica aumentada contra proteínas como o glúten, potencialmente como resultado do aumento da permeabilidade intestinal (ASBJORNSDOTTIR, 2020; RISTORI *et al.*, 2019).

Sendo assim, toda criança que apresenta o Transtorno do Espectro Autista (TEA) deve ser acompanhada por um nutricionista habilitado em intervenções nutricionais no autismo, devendo haver o protocolo de intervenção nutricional baseado na individualidade, assim como na história clínica e dietética, até porque o protocolo de exclusão não deve ser realizado em toda criança, devendo este ser aplicado com cuidado, realizando uma redução gradual dos alimentos com glúten e caseína, o que pode amenizar ou, até mesmo, regredir algumas características do espectro, dando qualidade de vida para a criança e para a sua família (CZAPLIŃSKA; PRUSKA, 2016).

2.5 Dieta cetogênica

As dietas cetogênicas (DC) consistem em eliminar a ingestão de carboidratos, e incluem um alto teor de gordura e uma quantidade moderada de proteína, de forma a forçar o corpo a usar a gordura como energia. O nome dado a essas dietas é atribuído ao fato de que, ao realizá-las, cria-se um desequilíbrio entre a taxa de mobilização de ácidos graxos e a capacidade do ciclo de Krebs de processar acetilCoA, portanto, o fígado converte o excesso de acetilCoA em corpos cetônicos (KB): acetoacetato (ACA) e β -hidroxibutirato (BHB); que são utilizados como fonte de energia (RYAN WY LEE *et al.*, 2018).

Devido ao seu alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos, diferentes alterações são geradas no organismo, como alterações hormonais e a produção de corpos cetônicos, que funcionam como fonte de energia e permitem que a glicose seja economizada. A energia que geram (2,7 kcal/g) é semelhante em quantidade à gerada por proteínas ou carboidratos (4 kcal/g). Além disso, eles podem atuar como fonte de energia para o cérebro durante os períodos de jejum (ELEONORA NAPOLI *et al.*, 2014).

Existem quatro tipos principais de dietas cetogênicas: DC clássico, DC de triglicerídeos de cadeia média (MCT), dieta de Atkins modificada e dieta de baixo índice glicêmico. Na DC clássica, 90% das calorias vêm da gordura. DC com MCTs tem uma porcentagem menor de calorias derivadas de gordura, dado o maior poder cetogênico dos MCTs (LIU YM; WANG HS, 2013).

A dieta de Atkins modificada é uma dieta menos restritiva e mais fácil de seguir, ideal para crianças maiores e adolescentes, pois fornece alto teor de gordura sem limitação proteica e com ingestão de carboidratos de 10-20 g/dia. A dieta de baixo índice glicêmico é outra dieta menos restritiva que permite uma ingestão de carboidratos de 40-60 g/dia e favorece a ingestão daqueles com baixo índice glicêmico (índice glicêmico < 50) (MIRANDA MJ; TURNER Z; MAGRATH G., 2009).

As alterações obtidas com a dieta cetogênica podem ser decorrentes das alterações hormonais e metabólicas que favorecem a produção de corpos cetônicos, que buscam fornecer a energia que o cérebro necessita, tornando-se uma opção potencialmente benéfica para contribuir tanto no tratamento do TEA quanto para o estado de saúde como um todo (RYAN WY LEE *et al.*, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- Avaliar as informações relacionadas a dietas restritivas para os diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista (TEA) em prol da melhora dos sintomas.

3.2 Objetivos Específicos:

- Compreender as associações dietéticas com Transtorno do Espectro Autista (TEA);
- Categorizar os componentes de alimentos com potencial nutricional para TEA;
- Categorizar os componentes de alimentos com ação danosa aos diagnosticados com TEA;
- Evidenciar o uso de dietas e sua melhora para os diagnosticados com TEA;

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento e local da pesquisa

Foi realizado uma revisão integrativa com pesquisas no banco de dados PubMed e *ScienceDirect*, utilizando os descritores obtidos em MESH (*Medical Subject Headings*): “autism spectrum disorder”, “feeding behavior”, “diet” e obtidos em DECS (Descritores em Ciências da Saúde): “Transtorno do espectro autista”, “comportamento alimentar”, “dieta” no período de agosto a outubro de 2022 em periódicos e publicações que abordassem o tema estudado.

4.2 Critérios de Inclusão e exclusão

Foram incluídas publicações de artigos de pesquisa e revisões bibliográficas em português, inglês e espanhol realizadas de 2017 a 2022 e que abordassem resultados no organismo humano. Foram excluídos aqueles que não possuísem o texto disponível na íntegra e os que não atendessem ao tema estudado.

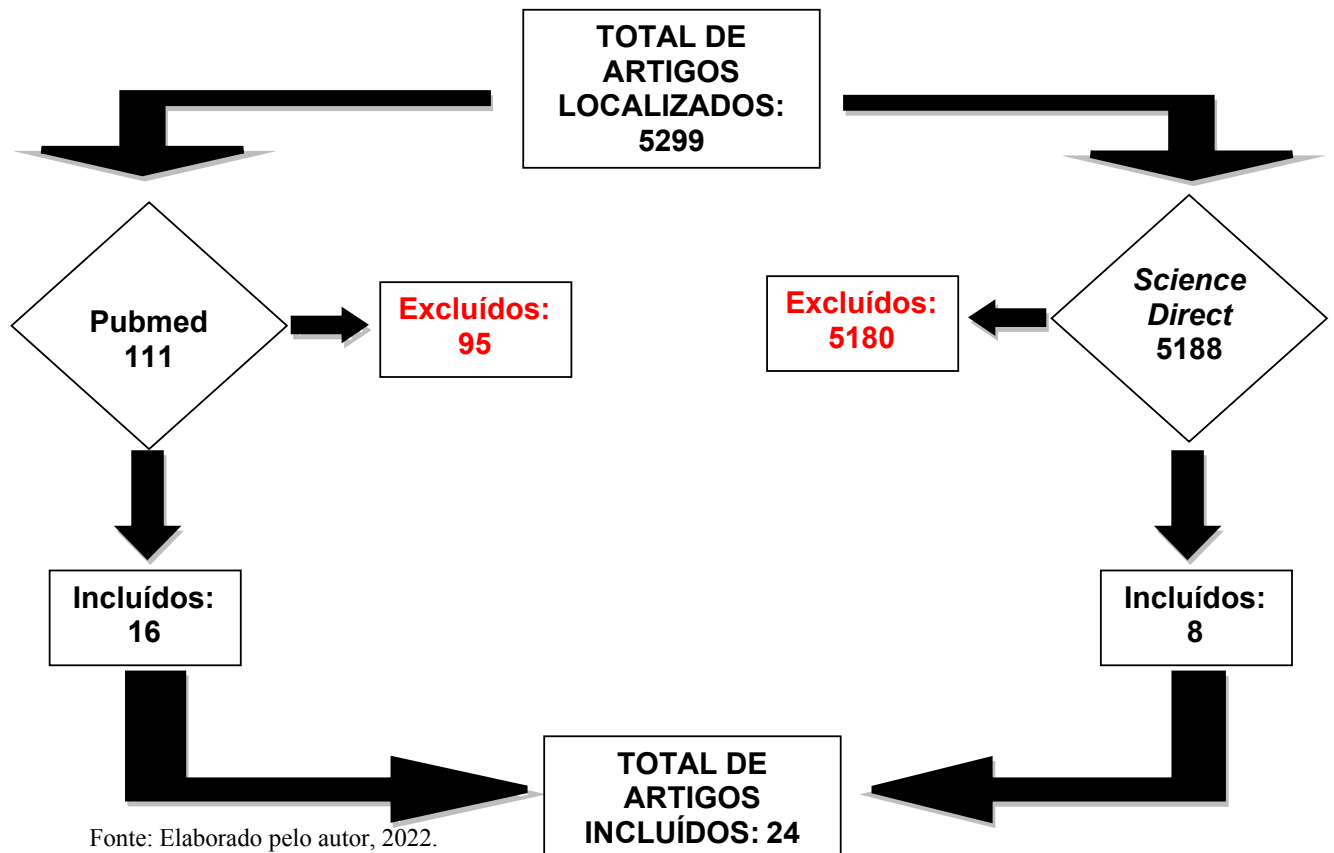
4.3 Análise dos resultados

A seleção das publicações foi inicialmente realizada pelo título e posteriormente analisado os resumos das publicações encontradas com a junção dos descritores, assim sendo excluídos os que não entrassem no escopo deste estudo. Após a seleção do resumo, os artigos escolhidos foram lidos na íntegra e analisados para a escrita do trabalho e anexados em uma tabela no Microsoft Excel® 2017 com dados dos autores do artigo, características do estudo, instrumentos de pesquisa e resultados da pesquisa.

5. RESULTADOS

Foram encontrados um total de 5299 artigos com os descritores pesquisados, sendo 111 na PubMed e 5188 na *ScienceDirect*. em que a escolha quantitativa em cada fase está descrita no Fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Representação esquemática do quantitativo referente aos artigos localizados e escolhidos em todas bases de dados.



Foram selecionados 24 estudos, de diferentes países (Quadro 1): 50% dos Estados Unidos da América (EUA), 12,5% da Inglaterra e correspondendo a 4,2% dos estudos, cada, os países: Brasil, Índia, Polônia, China, Dinamarca, Itália, Espanha, Canadá e Malásia. As metodologias dos estudos escolhidos foram em sua maioria revisões da literatura (45,8%), seguido por ensaios clínicos randomizados (25%), estudo de caso-controle (20,8%), estudo qualitativo e estudo coorte (com 4,2%, cada).

Quadro 1- Principais dados dos artigos selecionados a partir da revisão bibliográfica sobre dieta/comportamento alimentar e Transtorno do Espectro Autista (continua)

Autor e ano	Título do Estudo	Tipo de estudo	Resultados
Sharp, 2019	The Autism MEAL Plan vs Parent Education: A Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado	Os resultados da implantação do plano MEAL (gerenciamento de aversões alimentares e variedade limitada) proporcionou aos pais educação nutricional e estratégias para estruturar as refeições e ampliar a dieta da criança autista. Os resultados sugerem que o MEAL pode melhorar os comportamentos desadaptativos nas refeições e promover a expansão da dieta em crianças com TEA, diminuindo a seletividade alimentar moderada.
Neumeyer, 2018	Nutrition and Bone Density in Boys with Autism Spectrum Disorder	Estudo caso-controle	Na avaliação do impacto da alimentação principalmente na densidade óssea de crianças com espectro autista em comparação com as de desenvolvimento típico verificaram que o índice de massa corporal, níveis séricos de vitamina D e cálcio eram semelhantes, porém crianças com TEA consumiram 16% menos calorias, tinham maior porcentagem de carboidrato obtida, 37% menos proteína animal e 20% menos gordura.
Berding; Donovan, 2018	Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder	Estudo caso-controle	Foram identificados padrões alimentares associados à composição da microbiota fecal. Maior ingestão de vegetais, leguminosas, nozes, sementes, frutas apresentaram maior abundância de microrganismos na microbiota, sua menor ingestão apresentou diminuição de microrganismos na microbiota normal. Dois microrganismos predisseram escores de déficit social.
Floríndez, 2021	Exploring Eating Challenges and Food Selectivity for Latinx Children with and without Autism Spectrum Disorder Using Qualitative Visual Methodology: Implications for Oral Health	Estudo qualitativo	Atividade educativa visual com processo de tirar fotos auxiliou cuidados de crianças com e sem TEA a melhorar as barreiras e comportamentos que influenciam na saúde bucal, como ingestão de sucos e monitoramento de açúcar.

(continuação)

Autor e ano	Título do Estudo	Tipo de estudo	Resultados
Li, 2021	A Ketogenic Diet and the Treatment of Autism Spectrum Disorder	Revisão bibliográfica	Os resultados apontam que há um número crescente de estudos que indicam melhora no comportamento autista, como estereotípias, com dieta cetogênica e que essas melhorias são desencadeadas por fatores como: neuroproteção, melhor metabolismo energético, redução de estresses oxidativos, controle de neurotransmissores, inibição da via de sinalização alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e modulação da microbiota intestinal.
Croall, 2021	Gluten and Autism Spectrum Disorder	Revisão bibliográfica	Relatos sugerem efeitos benéficos da dieta sem glúten para obter melhorias comportamentais e intelectuais em pacientes com TEA.
Adams, 2018	Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12-Month Trial	Estudo clínico randomizado	Avaliando os resultados de uma dieta inicial com suplementos vitamínicos e minerais com tratamentos adicionais sendo realizados ao longo do tempo, como: consumo de ácidos graxos essenciais, banhos de sal Epsom, carnitina, enzimas digestivas, dieta sem glúten, sem caseína e sem soja. Apresentando melhora significativa na capacidade intelectual não verbal no grupo tratamento em avaliação clínica cega.
Lee, 2018	A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder	Ensaio clínico randomizado	A avaliação da dieta sem glúten cetogênica modificada com triglicerídeos de cadeia média foi inserida para 15 crianças e avaliada por 3 meses apresentando-se como opção de tratamento potencialmente benéfica, principalmente relacionadas a afeto social.
Keller, 2021	The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão Sistemática	Em avaliação de estudos com dieta sem glúten e sem caseína evidenciaram que estes não apresentaram resultados satisfatórios para os sintomas centrais do autismo, nível funcional e dificuldades comportamentais, apresentou ainda evidências de efeitos adversos gastrointestinais.
Grimaldi, 2018	A probiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs)	Ensaio clínico randomizado	O estudo avaliou o impacto de dietas de exclusão e intervenção prebiótica. Os resultados apontam menores transtornos gastrointestinais em pacientes com dieta de exclusão. Com a intervenção prebiótica foi observado melhorias no comportamento anti-social e alterações significativas nos metabólitos fecais e urinários.

(continuação)

Autor e ano	Título do Estudo	Tipo de estudo	Resultados
Rubenstein, 2018	The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder	Estudo caso-controle	O estudo associou a utilização de dieta sem glúten com aparecimentos de problemas gastrointestinais e que isso pode estar relacionado a fenótipos específicos.
Esposito, 2021	The Role of Cholesterol and Fatty Acids in the Etiology and Diagnosis of Autism Spectrum Disorders	Revisão bibliográfica	O estudo sugere uma associação de hipocolesterolemia e TEA. Essa associação abre possibilidade para evidenciar necessidades como modulação do padrão lipídico através da dieta.
Ligezka, 2022	A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders.	Revisão Sistemática	O estudo avalia o impacto da microbiota no desenvolvimento e/ou gravidade dos sintomas. Emprega estudos que evidenciam melhora no comportamento pró-social e aumento de microrganismos benéficos na microbiota, enquanto há estudos que não apontam diferenças significativas em relação a composição da microbiota.
Torre-Aguilar, 2022	Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Intervention Modifies Plasma and Erythrocyte Omega-3 Fatty Acid Profiles But Not the Clinical Course of Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Control Trial	Ensaio clínico randomizado	Avalia a utilização de DHA/EPA por 6 meses em pacientes com TEA e seus impactos, obtendo como resultados nenhuma evidência de atividade anti-inflamatória e nenhuma melhora clínica.
Sun, 2017	Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases	Revisão bibliográfica	Aborda estudos que destacam os benefícios do DHA na saúde e enfermidades como TEA, em que regula funções celulares cerebrais e realiza manutenção dessas células.

(continuação)

Autor e ano	Título do Estudo	Tipo de estudo	Resultados
Fouquier, 2021	The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change	Estudo coorte	Avaliaram pacientes com TEA e a diferenciação da microbiota intestinal no Arizona e Colorado, evidenciando que houve diferenças nessa composição da microbiota e que houve diferenças em aspectos como: distúrbios gastrointestinais, níveis de letargia, retraimento social, que pode sugerir correlação com diferenciação da microbiota.
Lynch, 2017	Sulforaphane from Broccoli Reduces Symptoms of Autism: A Follow-up Case Series from a Randomized Double-blind Study	Estudo clínico randomizado	Avaliação da utilização de sulforafano de brócolis indica que sua inclusão na dieta de pacientes com TEA promove melhoras de capacidade de resposta social e comunicação e diminuiu sintomas como irritabilidade e estereotípias motoras.
Baraskewich, 2021	Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: A scoping review	Revisão bibliográfica	O estudo verificou que a maioria da literatura estudada indica a seletividade alimentar como um problema generalizado entre os autistas e há sugestões que esse grupo apresente maior risco de problemas alimentares e estes sofrem influência de fatores como idade, gênero, funcionamento cognitivo e adaptativo, além do grau do espectro autista.
Vaher, 2022	Microbiome-gut-brain axis in brain development, cognition and behavior during infancy and early childhood	Revisão bibliográfica	O estudo relata o impacto do eixo microbioma-intestino-cérebro, a partir de 20 estudos encontrados, o efeito em três domínios: desenvolvimento neurocognitivo geral, comportamentos socioemocionais e estrutura e funções cerebrais inferidas em imagem.
Forsyth, 2020	Children with autism spectrum disorder: Pilot studies examining the salivary microbiome and implications for gut metabolism and social behavior	Estudo caso-controle	O estudo compara a microbiota salivar de crianças com TEA e crianças com desenvolvimento típico, encontrando diferenças entre as espécies encontradas e quantidades e inferindo que essa diferenciação influencia na digestão, assim como promove possíveis possibilidades terapêuticas para auxiliar nesse processo.

(conclusão)

Autor e ano	Título do Estudo	Tipo de estudo	Resultados
Zulkifli, 2022	Interrelation of food selectivity, oral sensory sensitivity, and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A scoping review	Revisão sistemática	O estudo avaliou a sensibilidade sensorial oral, seletividade alimentar e ingestão de nutrientes, evidenciando que em 21 estudos maior seletividade alimentar estava presentes em crianças com TEA do que as de desenvolvimento típico. Vários estudos apresentaram hipersensibilidade oral (aversão a sabores e aromas) como fator preponderante na alimentação, além de consumir menos frutas e vegetais e apresentar maiores deficiências nutricionais.
Mehra, 2022	Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives	Revisão bibliográfica	O estudo relata que com o aumento de número de pessoas com TEA, as diversas intervenções estão se tornando essenciais, sendo as mais relatadas na literatura: utilização de probióticos, prebióticos, Transporte de Microbiota Fecal, Terapia de Transferência de Microbiota e intervenções dietéticas.
Luçardo, 2021	Interest in food and triglyceride concentrations in children and adolescents with autistic spectrum disorder	Estudo caso-controle	A avaliação realizada por esse estudo identificou que das crianças participantes, as que tinham concentrações mais altas de triglicerídeos, tinham maior interesse alimentar, ressaltando a necessidade de intervenção nutricional.
Dovey, 2019	Eating behaviour, behavioural problems and sensory profiles of children with avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID), autistic spectrum disorders or picky eating: Same or different?	Revisão bibliográfica	O estudo avaliou a literatura que apresentava a relação de oligoelementos e o neurodesenvolvimento. Verificou que há uma associação entre a deficiência de elementos essenciais com o acúmulo de metais tóxicos podem estar envolvidos na patogênese do TEA.

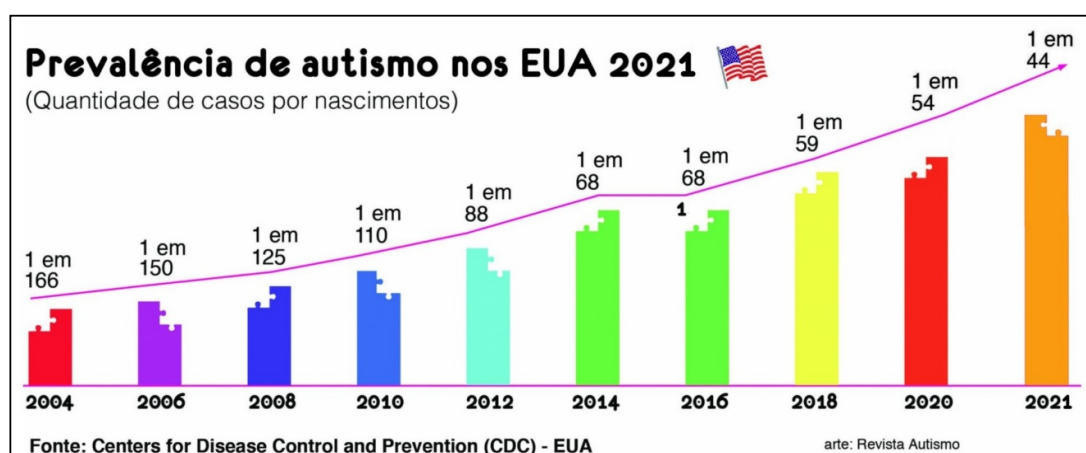
Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Foram evidenciadas as 24 intervenções alimentares encontradas nos estudos, apresentando grande variedade, a mais comuns foram as mudanças na microbiota a partir de probióticos e prebióticos (29,2%), em seguida foi a dieta de modulação de padrão lipídico (16,7%). As intervenções encontradas que obtiveram 8,3% cada foram: atividades educativas com os pais ou com crianças sobre alimentação; indução de maior ingestão de vegetais, leguminosas, nozes, sementes e frutas; uso de suplementação vitamínica e minerais; e seletividade alimentar. As intervenções encontradas com 4,2%, cada, foram: dieta sem glúten; dieta cetogênica sem glúten; dieta sem glúten e sem caseína.

6. DISCUSSÃO

O maior número de estudos evidenciados nos artigos pesquisados foi nos EUA, cujo crescimento no interesse sobre o assunto, em especial nos últimos cinco anos, pode estar associado à crescente prevalência publicado pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention – EUA) em 2021, apontando que 1 em 44 crianças aos 8 anos de idade é diagnosticada com TEA (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Prevalência de TEA de 2004 a 2021 nos EUA



Fonte: <https://www.canalautismo.com.br/noticia/eua-publica-nova-prevalencia-de-autismo-1-a-cada-44-criancas-segundo-cdc/>

Muitos estudos relatam o eixo microbiota-intestino-cérebro, como um dos canais de comunicações em que ocorre sinalização bidirecional bioquímica através do sistema neuroendócrino, sistema neuroimune, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sistema nervoso simpático e parassimpático, sistema nervoso entérico e nervo vago. Essas comunicações estão cada vez mais relacionados a desenvolvimento cognitivo. A disbiose é frequentemente associada ao desenvolvimento do autismo por resultar na disseminação de uma potente endotoxina pró-inflamatória, o lipopolissacarídeo, em que diversos microrganismos estão associados ao aumento e diminuição desse processo inflamatório que pode comprometer desenvolvimento cognitivo e gerar comportamento autista (MEHRA, 2021).

A maioria dos estudos, ao caracterizar o eixo microbiota-intestino-cérebro, realiza métodos de sequenciamento para identificação das espécies e encontrar a diversidade alfa (diversidade de bactérias dentro de uma amostra) e a diversidade beta (diversidade de bactérias entre as amostras), buscando assim uma correlação entre a composição da

microbiota com os resultados de interesse, sejam eles comportamentais, cognitivos, sociais (VAHER, 2022).

Em uma avaliação de déficits sociais por disbioses ocasionados por dietas, foram coletadas informações, por questionários em relação a alimentação e comportamentos, além de coletas de amostras fecais para inferir essa correlação e identificaram que uma quantidade maior de microrganismos da família *Peptostreptococcaceae* e *Faelicobacterium* tiveram preditores positivos para déficits sociais em crianças com autismo (BERDING, 2018). Grimaldi (2018) também encontrou maior presença de *Faecalibacterium pausnitzii* no seu estudo, avaliando microbiota de crianças autistas e com a intervenção dietética associada a utilização do prébiotico de galacto-oligossacarídeo houve melhorias no comportamento antissocial. Até a microbiota salivar pode estar associada (FORSYTH, 2020), em que em uma análise de sequenciamento, evidenciou-se níveis maiores de *Moraxella* e *Neisseria*, em crianças autistas, o que pode estar relacionado com a saúde bucal e alimentação das crianças.

Na revisão sistemática de Ligezka (2022), a maioria dos estudos apontou melhora no comportamento pró-social de autistas, assim como a suplementação de prebióticos aumentou as populações bifidobacterianas, melhorando o controle do comportamento autista. Essas mudanças de populações de microrganismos benéficas para o autismo foram evidenciadas em uma análise de microbioma intestinal de crianças autistas em cidades diferentes, associando a mudanças de hábitos e ambientes. Essas evidências podem ajudar a minimizar as dúvidas ou divergências entre pesquisadores sobre os benefícios ou não na inserção de probióticos e prebióticos na dieta para as crianças, porém a microbioma intestinal está significativamente associado ao TEA (FOUQUIER, 2021).

A dieta de modulação de padrão de lipídio foi a segunda mais abordada entre os estudos avaliados. Em um estudo de Luçardo (2021), ressaltou-se o interesse maior de crianças autistas por biscoitos e salgadinhos que oferecem tendência a alta de triglicerídeos, além disso, esse fator estava relacionado com fatores emocional, o que corrobora a situação comum de associação do autismo com compulsão alimentar. Outro fator importante destacado, foi o da utilização de drogas antipsicóticas e sua tendência a riscos cardiovasculares, com isso a modulação da quantidade de ingestão de gorduras se torna crucial, ou seja, é necessário adequação para alimentos que promovam lipemia, podendo promover melhor qualidade de vida nessa população.

Quanto ao colesterol, a maioria dos estudos apontada por Esposito (2021) indica que crianças com espectro autista possuem uma diminuição nos seus níveis séricos, provavelmente evidenciados por uma redução no sistema nervoso central, consequente da

alteração na constituição de lipídios das membranas dos neurônios, apesar de ser uma teoria e ainda se ter muitas discordâncias.

Em relação aos ácidos graxos, existe muita discordância entre estudos sobre a sua necessidade de suplementação dietética, havendo frequentes relatos na literatura de deficiência de ácidos graxos como EPA (Eicosapentaenoic Acid) e DHA (Docosapentaenoic Acid). No estudo de Torre-Aguilar (2022), sobre suplementação com DHA/EPA por 6 meses, não foi notada melhora no estado clínico dos pacientes, ressaltando que essa suplementação só pode ser indicada no caso de alteração do metabolismo de ácidos graxos ou deficiência de ômega-3. No estudo de Sun (2022), ressaltam as evidências até o momento da utilização do DHA como mantenedor da saúde do cérebro ao longo da vida, devido a conversão de DHA em oxipilinas que regulam a homeostase redox celular por via antioxidante, assim impactando vias de sinalização associadas a neurotransmissores e modulando funções neuronais que envolvam fator neurotrópico cerebral.

A seletividade é um dos principais problemas em relação ao comportamento autista, em vista que isso pode gerar muitas deficiências e preferências por alimentos calóricos e pró-inflamatórios. Segundo Baraskewich (2021), essa seletividade pode variar por idade, sexo, gênero, funcionamento cognitivo e adaptativo e gravidade dos traços de autismo. As vitaminas A, B6, folato, B12, C, D e os minerais cálcio, ferro e zinco foram destacados como de menor ingestão e indica a realização de protocolos para prevenir essa seletividade nessa população (ZULKIFLI, 2022).

Atividades educativas foram descritas em dois artigos para estimular uma alimentação saudável em crianças autistas, o *MEAL Plan* (Plano de Gerenciamento de Aversões Alimentares e Variedade Limitada) foi realizado por Sharp (2019). Consistia em encontros com os responsáveis pela criança autista para discutir sobre a introdução às dificuldades alimentares, monitoramento do comportamento na alimentação, planejamento nutricional, estruturação das refeições e métodos para propiciar comportamentos adequados na refeição, atuando uma equipe multiprofissional, e obtendo satisfação dos responsáveis das crianças com *feedbacks* positivos.

Na suplementação de vitaminas e minerais, há documentado diversas deficiências de zinco, manganês, cálcio e outros oligoelementos associados ao autismo. Em um estudo desenvolvido por Baj (2021), relata-se que a presença de metais tóxicos como mercúrio, chumbo e cádmio sendo comumente observados em crianças com autismo, porém, são conflitantes o impacto que esse aumento gera no desenvolvimento ou progresso da TEA. Um dos estudos de caso-controle desenvolvido por De Palma (2012) verificou que crianças com

autismo possuíam maiores concentrações de molibdênio, lítio e selênio, comparando com amostras capilares com outras crianças sem autismo. É evidenciado também, segundo Baj (2021) o desequilíbrio de elementos essenciais nessa população e que somados a presença de carga metálica tóxica pode induzir alterações epigenéticas que comprometem o amadurecimento de neurônios.

Outro estudo abordou a temática visual por fotos, em que os responsáveis realizavam fotos das refeições e registravam tudo em um diário para no próximo encontro obter informações sobre essa alimentação, com isso desenvolveram melhor participação na construção alimentar dos filhos e o ensino auxiliou na redução de ingestão de sucos em excesso e no consumo de açúcar (FLORINDEZ, 2021).

Em um estudo que verificou ingestão de cálcio, vitamina D, fósforo e proteínas relacionados a densidade mineral óssea, constatou menor ingestão de proteínas, cálcio e fósforo, correlacionando com menor densidade mineral óssea (NEUMEYER, 2019). No ensaio clínico randomizado realizado por Adams (2018), um grupo foi comparado com grupo controle ao utilizar suplementação de EPA, DHA, carnitina, vitaminas A, B2, B5, B6, B12, ácido fólico, coenzima Q10 e dieta saudável sem glúten, sem caseína e sem soja, sendo inserida em tempos diferentes no período de 1 ano, e o grupo tratado obteve melhora significativa nos sintomas do autismo e no desenvolvimento cognitivo, sugerindo a necessidade de intensificar a utilização da intervenção nutricional e dietética. Nesse mesmo estudo, segundo o relato dos pais, o suplemento vitamínico e mineral, os ácidos graxos e a dieta proporcionaram os melhores resultados pela sua percepção pessoal.

O suplemento com sulforafano de brotos de brócolis pode reduzir significativamente os sintomas comportamentais do TEA como pode ser visto no estudo de Lynch (2011), onde foram selecionados 26 pacientes para receber, com base no seu peso, 9-27mg de sulforafano por dia, e 14 receberam placebos. Avaliações comportamentais foram feitas em 4, 10 e 18 semanas, durante o tratamento. A avaliação final foi concluída para a maioria dos participantes, 4 semanas após o fim do tratamento. A maioria dos que responderam ao sulforafano mostraram melhorias já na primeira avaliação em quatro semanas e continuaram a melhorar durante o restante do tratamento. Após 18 semanas, a média de comportamentos aberrantes e o grau de isolamento social daqueles que receberam sulforafano tinham diminuído em 34 e 17%, respectivamente, diminuindo também as crises de irritabilidade, letargia, movimentos repetitivos e hiperatividade. No entanto, os comportamentos autistas retornaram ao habitual com o fim do tratamento, mostrando que seus efeitos são temporários.

Com relação à gliadina, uma proteína específica encontrada no glúten, que vem sendo estudada desde o início dos anos 2000, uma das constatações é que crianças com TEA possuem anticorpos aumentados anti-gliadina, assim como anti-DPP4, que é uma enzima digestiva importante no processamento dessa proteína. A gliadina habitualmente é degradada em diversos peptídeos, entre eles, a gliadinomorfin-7, substância que estimula receptores opioides, portanto esses fatores associados promoveriam o desenvolvimento de estimulação do sistema opioide, que leva a diminuição do comportamento social (CROALL *et al.*, 2021).

Outro fator preponderante em relação a ingestão do glúten é que a gliadina fornece um aumento de estresse oxidativo, demonstrada usualmente em crianças não tratadas de doença celíaca, isso poderia aumentar processos inflamatórios cerebrais, em que já possuem relatos de defesa antioxidante prejudicada no cerebelo (MONGUZZI *et al.*, 2018).

A dieta cetogênica consiste em uma alimentação rica em gordura, proteínas apropriadas e baixo teor de carboidratos, assim mimetiza o estado de jejum do organismo (BOUGH *et al.*, 2006). Segundo Li (2021), essa dieta funciona como terapia para TEA e em comorbidades com outros transtornos neurológicos, como epilepsia, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e deficiência intelectual, além de transtornos gastrointestinais. Em sua revisão ele ressalta que os principais benefícios pelo uso dessa dieta foram habilidade cognitivas e sociais aprimoradas, melhoria no comportamento e intelecto, características autistas aliviadas, diminuição de captação de FDG – 18F (um radiofármaco usado na tomografia por emissão de positrões), ressaltando a diminuição de glicose em todo o córtex.

O papel da dieta cetogênica no sistema nervoso central é diverso, induz síntese de acetil-coA nas mitocôndrias por oxidação de ácidos graxos, o excesso é transformado em corpos cetônicos, que exercem efeitos neuroprotetores por aumento da produção de ATP, além da redução do estresse oxidativo e participam da regulação de neurotransmissores, como o GABA. A dieta também reduziu convulsões por aumentar metabolismo cerebral por regulação de transcrições que codificam enzimas do metabolismo energético ou proteínas mitocondriais em ratos (LI, 2021)

A dieta cetogênica também possui malefícios da sua utilização a longo prazo, com aparecimento de constipação, vômitos, falta de energia e fome, além de hiperuricemia, hiperlipidemia e cálculos renais, ademais podendo ocorrer supressão do desenvolvimento físico, porém amplamente relatado que em baixa frequência, portanto, é considerado seguro e eficaz (LI, 2021)

A investigação da relação entre o TEA e a doença celíaca iniciou-se com estudos de Pavone *et al.*, em 1997, mas as análises de coorte não conseguiram evidenciar a relação, principalmente devido ao número pequeno de amostras, contudo, estudos recentes apontaram uma relação de comorbidade entre as duas situações. Um estudo de 2009, apontou que houve uma taxa de incidência global significativa igual a 2,97 em relação a crianças com TEA (RUBENSTEIN, 2017).

Em uma revisão realizada por Croall (2021), ele enfatiza que, nos estudos encontrados, a melhoria mais evidente foi a comportamental, alguns deles utilizando uma terapia dietética cetogênica associada com prebióticos. Outra melhora evidenciada foi dos sintomas gastrointestinais com inserção da dieta. Estudos presentes na revisão sugerem que crianças com dieta restritiva a glúten tiveram maior absorção de vitamina E, além de serem relatados, em vários estudos, aumentos da absorção de vitamina D e magnésio, porém um dos malefícios evidenciados é de que houve uma tendência à deficiência de aminoácidos essenciais, como triptofano nos usuários da dieta discutida.

Diversos estudos discutidos, ainda na revisão de Croall (2021) relataram a presença da dieta cetogênica no dia-a-dia de famílias com pessoas autistas, onde relatos sugeriram mudanças comportamentais logo após a adesão a dieta, que diversos profissionais foram contatados para repassar uma dieta restritiva dessa forma por encaminhamento. Apesar de bastante usual esse tipo de dieta pelos indivíduos com autismo, os estudos costumam apresentar associações estatísticas diversas, de forma que alguns corroboram com uma melhora e outros não demonstram relação com a questão comportamental ou se a qualidade de vida é beneficiada apenas pela melhora dos sintomas gastrointestinais.

Lee (2018) realizou um estudo de caso-controle com uma dieta sem glúten, cetogênica modificada com triglicerídeos de cadeia média, e as crianças, que utilizaram a dieta, apresentaram melhora no comportamento de afeto social após 6 meses. O autor ressaltou a indicação como opção de tratamento dietético. Outro estudo, que traz a dieta combinada sem glúten e caseína em uma revisão sistemática, aponta que os estudos participantes não demonstraram efeitos nos sintomas centrais de autismo, nos níveis funcionais e no comportamento e que, ao contrário do que se esperava, obtiveram diversos efeitos gastrointestinais danosos relatados, ressaltando o cuidado ao recomendar a dieta (KELLER, 2021).

7. CONCLUSÃO

A revisão destacou diversas informações relacionadas a influência alimentar em pacientes com autismo, apesar de os estudos não apontarem uma certeza, é evidenciado que há uma correlação entre a alimentação e o desenvolvimento de certos sintomas relacionados ao transtorno, principalmente em relação a microbiota do indivíduo, as deficiências e carências nutricionais, em detrimento ao comportamento predominante desses pacientes em aversão aos alimentos. Destacando-se então a notória possibilidade de interferência da dieta na condução de estratégias para diminuir sintomas, é preciso avaliar de forma precisa e individualizada o contexto do paciente, de forma que possa coletar os principais problemas relacionados ao transtorno e sintomas intensos no TEA e as adaptações alimentares necessárias para possibilitar uma menor seletividade e melhoria nutricional, buscando o benefício holístico.

REFERÊNCIAS

ADAMS J.B. *et al.* Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. **Nutrients**. Março, 2018. 17;10(3):369.

ATLADÓTTIR H.O. *et al.* Associação de história familiar de doenças autoimunes e transtornos do espectro do autismo. **Pediatria**. 2009; 124 :687-694.

BARASKEWICH J., *et al.* Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: A scoping review. **Autism**. Agosto, 2021;25(6):1505-1519.

BERDING K; DONOVAN S.M. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder. **Front Neurosci**. Julho, 2018. 31;12:515.

BOUGH K.J. *et al.* Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. **Ann Neurol**. 2006 Aug;60(2):223-35.

BRUNO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A. Micronutrientes envolvidos no crescimento. **Rev HCPA**. v. 27, n. 3. p. 48-56, 2007. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/164794>. Acesso em: 01 de junho de 2022.

BUIE, T. *et al.* Avaliação, diagnóstico e tratamento de distúrbios gastrointestinais em indivíduos com TEA: um relatório de consenso. **Pediatria**. 2010;125(suppl 1):S1-18 2.

CAETANO, M.; GURGEL, D. Perfil nutricional de crianças portadoras do espectro autista. **Revista brasileira de Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 31, n.1, 2018. Disponível Em: <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/6714>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

CROALL I.D.; HOGGARD N.; HADJIVASSILIOU M. Gluten and Autism Spectrum Disorder. **Nutrients**. 2021 Feb 9;13(2):572.

CUSCO, I. *et al.* Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. **Hum Mol Genet**. 2009; 18(10):1795-804.

CZAPLIŃSKA, J. K.; PRUSKA, J. J. Nutritional strategies and personalized diet in autism-choice or necessity? **Trends in Food Science & Technology**, v.49, np.1. p.45-50. 2016.

DOMINGUES, G. Relação entre medicamentos e ganho de peso em indivíduos portadores de autismo e outras síndromes relacionadas. v. 7, n. 9 p.54-60, 2011.

DOVEY, T.M. *et al.* Eating behaviour, behavioural problems and sensory profiles of children with avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID), autistic spectrum disorders or picky eating: Same or different? **European Psychiatry**, v. 61, p 56-62, setembro, 2019.

DSM-5. 5° **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ELEONORA NAPOLI; NADIA DUEÑAS; CECILIA GIULIVI. "Potencial Uso Terapêutico da Dieta Cetogênica em Transtornos do Espectro Autista", **Fronteiras em Pediatria**, vol. 2, 2014.

ESPOSITO C.M., *et al.* The Role of Cholesterol and Fatty Acids in the Etiology and Diagnosis of Autism Spectrum Disorders. **Int J Mol Sci**. Março, 2021 29;22(7):3550.

FLORÍNDEZ L.I., *et al.* Exploring Eating Challenges and Food Selectivity for Latinx Children with and without Autism Spectrum Disorder Using Qualitative Visual Methodology: Implications for Oral Health. **Int J Environ Res Public Health**. Abril, 2021, 3;18(7):3751.

FORSYTH, A., *et al.* Children with autism spectrum disorder: Pilot studies examining the salivary microbiome and implications for gut metabolism and social behavior. **Human Microbiome Journal**, v15, 100066, março, 2020.

FOUQUIER J., *et al.* The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change. **mSystems**. Abril, 2021, 6;6(2):e00848-20.

GRIMALDI R., *et al.* A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). **Microbiome**. Agosto, 2018. 2;6(1):133.

GALIATSATOS, P.; GOLOGAN, A. L. E. Autistic enterocolitis: fact or fiction? **Journal canadien gastroenterology**. v.23, n.2. p.95-8. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694587>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

HERTZ, P. I.; SCHMIDT, R. J.; KRAKOWIAK P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. **Autism Res**. Apr;v.11, n.4, p. apr. 2018.

HORVATH, K. *et al.* (1999). Anormalidades gastrointestinais em crianças com transtorno autista. **O Jornal de Pediatria**, 135, 559-563.

HSIAO, E. Y. Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder. **Neurobiology of Autism**, v.1, n.1, p.269–302. 2013.

KANG, D.W. *et al.* A terapia de transferência de microbiota altera o ecossistema intestinal e melhora os sintomas gastrointestinais e do autismo: um estudo aberto . **Microbioma** . 2017; 5 (1):10.

KANG, V.; WAGNER, G. C.; MING, X. Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders. **Autism Research, Baltimore**, v. 7, n. 4, p. 501-6, 2014.

KELLER A. *et al.* The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**. Janeiro, 2021 30;13(2):470.

KOCOVSKA E. *et al.* Vitamin D and autism: Clinical review. **Research in developmental disabilities**. v.33 n.5. p.1541-50. 2012.

KUSHAK, R. I. *et al.* Atividade da dissacaridase intestinal em pacientes com autismo: efeito da idade, sexo e inflamação intestinal. **Autismo**. 2011; 15 :285-294.

LEE, B. K.; MCGRATH, J. J. Advancing parental age and autism: multifactorial pathways. **Trends in Molecular Medicine**, v.21, n.2 p. 118–125. 2015.

LEE R.W.Y. *et al.* A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. **Physiol Behav.** Maio, 2018. 1;188:205-211.

LI Q. *et al.* A Ketogenic Diet and the Treatment of Autism Spectrum Disorder. **Front Pediatr.** Maio, 2021 11;9:650624.

LIGEZKA A.N. *et al.* A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** Junho, 2021, 8;108:110187.

LIU Y.M.; WANG H.S. Dieta cetogênica de triglicérides de cadeia média, um tratamento eficaz para a epilepsia resistente a medicamentos e uma comparação com outras dietas cetogênicas. **Biomed J** 2013; 36: 9-15

LUCARDO, J.C. *et al.* Interest in food and triglyceride concentrations in children and adolescents with autistic spectrum disorder. **J. Pediatr.** (Rio J.) 97 (1) Jan-Feb 2021.

LY, V. *et al.* Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. **European child & adolescent psychiatry.** v.34, n.7 p.36-45. 2017.

LYNCH R. *et al.* Sulforaphane from Broccoli Reduces Symptoms of Autism: A Follow-up Case Series from a Randomized Double-blind Study. **Glob Adv Health Med.** Outubro, 2017, 26;6:2164957X17735826.

MAENNER M. J. *et al.* Prevalência e características do transtorno do espectro do autismo em crianças de 8 anos — **Rede de monitoramento de autismo e deficiências de desenvolvimento, 11 locais, Estados Unidos**, 2018. MMWR Surveill Summ 2021;70(No. SS-11):1–16.

MAHAN, L. K.; STUMP, S. E. **Krause alimentos, nutrição e dietoterapia.** 10. ed., São Paulo: Roca, 2002.

MAIN, P. A. *et al.* Folate and methionine metabolism in autism: a systematic review. **Am J Clin Nutr.** v.91, n.6. p.598-620. 2010.

MATSON, J. L.; HATTIER, M. A.; BELVA, B. Tratando habilidades de vida adaptativa de pessoas com autismo usando análise de comportamento aplicada: uma revisão. **Research in Autism Spectrum Disorders**, 6 (1), 271–276, 2012.

MEHRA, A. Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, in press, março, 2022.

MIRANDA M.J.; TURNER Z.; MAGRATH G. Dietas alternativas à dieta cetogênica clássica – podemos ser mais liberais? **Epilepsia Res** 2012;

MONGUZZI E. *et al.* Efeito da gliadina no equilíbrio oxidativo e danos ao DNA: um estudo in vitro, ex-vivo. **Escavação. Des. Fígado** 2019; 51 :47-54.

MULLOY, A. *et al.* Addendum to “gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: A systematic review”. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v.5, Issue 1, January–March, p.86-88, 2011.

NEUMEYER A. M. *et al.* Nutrition and Bone Density in Boys with Autism Spectrum Disorder. **J Acad Nutr Diet.** 2018 May;118(5):865-877.

OMS. **Organização Mundial de Saúde.** Disponível em:

<<https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>> . Acesso em : 9 de maio de 2022.

PANKSEPP, J. A neurochemical theory of autism. **Trends in Neuroscience**, 2, 174-177. 1979.

PAVONE L. *et al.* Autismo e doença celíaca: Falha ao validar a hipótese de que uma ligação possa existir. **Biol. Psiquiatria.** 1997; 42 :72-75.

PIMENTEL, *et al.* Restrição de glúten e caseína em pacientes com transtorno do espectro autista. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição**, São Paulo. v.10, n. 1, p. 03-08, jan-jun, 2019. Disponível em: <https://www.rasbran.com.br/rasbran/article/view/657>. Acesso em: 15 de maio de 2022.

RAZ R. *et al.* Transtorno do espectro do autismo e poluição do ar por material particulado antes, durante e após a gravidez: uma análise de caso-controle aninhada dentro das enfermeiras ' Saúde Estudo II Coorte. **Ambiente. Perspectiva da Saúde**. 2015; 123 :264-270.

RISTORI M.V. *et al.* Autism, Gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. **Nutrients**. v.18, n.11, p.2812-2816 Nov, 2019.

RUBENSTEIN E. *et al.* The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. **Autism Res**. Janeiro, 2018 ;11(1):185-193.

RYAN W.Y. *et al.* "Um glúten cetogênico modificada dieta livre com MCT melhora o comportamento em crianças com transtorno do espectro do autismo.", **Physiology and behavior - uma revista internacional**, 2018.

SHARP W.G. *et al.* The Autism Managing Eating Aversions and Limited Variety Plan vs Parent Education: A Randomized Clinical Trial. **J Pediatrics**, Agosto, 2019, 211:185-192.e1.

SILVA, N. I. Relações entre hábito alimentar e síndrome do espectro autista. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências. **Área de concentração: Ciência e Tecnologia de alimentos. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz**, Piracicaba, 2011.

STEWART P. A. *et al.* Dietary Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorders: Common, Insufficient, and Excessive. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**. v.115, n.8, p.1237-48. 2015.

SUN G.Y. *et al.* Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. Setembro, 2018 ;136:3-13.

TORRE-AGUILA M. J. *et al.* Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Intervention Modifies Plasma and Erythrocyte Omega-3 Fatty Acid Profiles But Not the Clinical Course of Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Control Trial. **Front Nutr**. Março, 2022, 29;9:790250.

TROISI, J. *et al.* Genome, Environment, Microbiome and Metabolome in Autism (GEMMA) Study Design: Biomarkers Identification for Precision Treatment and Primary Prevention of Autism Spectrum Disorders by an Integrated Multi-Omics Systems Biology Approach. **Brain Sci**. v.16, n.10, p.743-750. Oct. 2020.

VAHER, K. *et al.* Microbiome-gut-brain axis in brain development, cognition and behavior during infancy and early childhood. **Developmental Review**. V.66, 101038, Dezembro, 2022.

WAKEFIELD, A. J. *et al.* Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis, and pervasive developmental disorder in children. **Lancet**, London, v. 351, n. 9103, p. 637-641, Feb. 1998.

WHITELEY, P. Nutritional management of (some) autism: a case for gluten and casein-free diets? *The Proceedings of the Nutrition Society*. v.74, n.3 p.202-207. 2015.

WHITELEY, P.; RODGERS, J.; SAVERY, D. *et al.* A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. **Autism**, v. 3, n. 1, p. 45–65, 1999.

WHITELEY, P. *et al.* Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. **Frontiers in Human Neuroscience**, v.06, 2013.

WING, L.; GOULD, J.; GILLBERG, C. Transtornos do espectro do autismo no DSM-V: melhor ou pior que o DSM-IV? **Research in Developmental Disabilities**, 32 (2), 768–773. 2011.

Zulkifli, M. N. *et. al.* Interrelation of food selectivity, oral sensory sensitivity, and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A scoping review. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v.93, 101928, Maio, 2022.