



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO**

JÉSSICA GONÇALVES NUNES

**ADESÃO À DIETA SEM GLÚTEN E CASEÍNA E O SEU IMPACTO EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão
integrativa**

**FORTALEZA
2021**

JÉSSICA GONÇALVES NUNES

ADESÃO À DIETA SEM GLÚTEN E CASEÍNA E O SEU IMPACTO EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão
integrativa

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel de Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para obtenção do grau de bacharel, sob orientação da pro.f^a M.^a Isadora Nogueira Vasconcelos.

FORTALEZA
2021

JÉSSICA GONÇALVES NUNES

ADESÃO À DIETA SEM GLÚTEN E CASEÍNA E O SEU IMPACTO EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: uma revisão
integrativa

Artigo TCC apresentada no dia 09 de dezembro de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a M.^a Isadora Nogueira Vasconcelos
Orientador – Centro Universitário Fametro

Prof.^a Dra. Raquel Teixeira Terceiro Paim
Membro - Centro Universitário Fametro

Prof.^a M.^a Isabela Limaverde Gomes
Membro - Centro Universitário Fametro

A Deus, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada. A professora Isadora, pela paciência na orientação e apoio. A minha família por estar sempre presente, por todo incentivo e suporte durante esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por minha vida, saúde e força para superar as dificuldades.

Aos meus pais, Maria de Lourdes Gonçalves e José Nauri Gonçalves Nunes, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

A minha irmã Louise Nunes, que sempre esteve ao meu lado durante essa etapa.

Ao meu namorado Rodrigo Aparecido, por todo incentivo.

A minha orientadora Isadora Vasconcelos, pelo suporte e orientações neste trabalho.

A esta universidade, e a todos os professores pelos ensinamentos durante a formação acadêmica.

As minhas amigas, companheiras nessa caminhada que fizeram parte de minha formação e que vão continuar presentes em minha vida.

E por fim, a todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido por desordens no neurodesenvolvimento que acarretam comportamentos estereotipados, prejuízos na linguagem, fala e interação social nos indivíduos acometidos. Existem diversas alternativas de tratamento e dentre estas destaca-se a intervenção nutricional, sendo a dieta sem glúten e sem caseína uma das estratégias mais utilizadas, justificando-se pela potencial relação dos conteúdos residuais de alimentos compostos por essas proteínas com o TEA. A adesão a essa conduta dietoterápica tem sido cada vez mais relatada devido a busca por tratamentos alternativos para melhoria dos sintomas. O objetivo desse estudo, foi revisar na literatura como é a adesão à dieta sem glúten e sem caseína e quais os impactos causados em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada entre os meses de agosto e outubro de 2021 nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medline, utilizando os seguintes descritores: *Gluten-free*, *Autistic discorde*, *Nutrition therapy* e *Caseina-free*. Foram utilizados 13 artigos originais publicados entre os anos de 2012 e 2020, tendo como critérios de inclusão artigos sobre o uso da dieta isenta de glúten e caseína em crianças e adolescentes com TEA com desfechos na melhora ou não dos sintomas. Foi identificado resultados positivos da intervenção dietética em 6 artigos e 7 não encontraram associação. Em relação a adesão a dieta, constatou-se que 284 (77,24%) das crianças e adolescentes consumiam uma dieta sem glúten e sem caseína. Observou-se que houve uma grande variação no tamanho das amostras, nas escalas e questionários de avaliação e no tempo de intervenção, assim como possíveis erros de implementação. Foi possível concluir que não há evidências suficientes para apoiar o uso da dieta sem glúten e sem caseína na redução dos sintomas autísticos, fazendo-se necessário a realização de novos estudos com maior controle no tempo de intervenção e nos métodos avaliativos, bem como na implementação dietética.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista; Terapia nutricional; Dieta livre de glúten; Proteína do soro do leite.

ABSTRACT

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is defined as neurodevelopmental disorders that lead to stereotyped behaviors, impairments in language, speech and social interaction in affected individuals. There are several treatment alternatives, and among these, nutritional intervention stands out, with the gluten-free and casein-free diet being one of the most used strategies, justifying that there may be a relationship between the residual contents of foods composed of these proteins and the ASD. Adherence to this dietary therapy approach has been increasingly reported due to the search for alternative treatments to improve symptoms. The aim of this study was to review in the literature how adherence to a gluten-free and casein-free diet is and the impacts caused in children and adolescents with autism spectrum disorder. This is an integrative literature review, carried out between August and October 2021 in the electronic databases PubMed, Scielo, ScienceDirect, Virtual Health Library (VHL) and Medline, using the following descriptors: Gluten-free, Autistic disorder, Nutrition therapy and Caseina-free. Thirteen original articles published between 2012 and 2020 were used, with the inclusion criteria of articles on the use of a gluten and casein-free diet in children and adolescents with ASD with outcomes in terms of improvement or not of symptoms. Positive results of the dietary intervention were identified in 6 articles and 7 found no association. Regarding diet adherence, it was found that 284 (77.24%) of the children and adolescents consumed a gluten-free and casein-free diet. It was observed that there was a large variation in sample sizes, assessment scales and questionnaires, and intervention time, as well as possible implementation errors. It was possible to conclude that there is not enough evidence to support the use of a gluten-free and casein-free diet in the reduction of autistic symptoms, it is necessary to carry out further studies with greater control over the intervention time and evaluation methods, as well as the implementation dietetics.

Keywords: Autism spectrum disorder; Nutritional therapy; Gluten free diet; Whey protein.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Americana de Psiquiatria (2014), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta as funções psicossociais, comportamentais e cognitivas, acarretando prejuízos na comunicação verbal e não verbal e manifestações de comportamentos e interesses restritivos e repetitivos atingindo vários aspectos da vida dos indivíduos que são acometidos.

Os fatores etiológicos do autismo ainda não são bem definidos, entretanto acredita-se que são multifatoriais podendo ter relação com fatores genéticos, ambientais e imunológicos (SAMSAM; AHANGARI; NASER, 2014). Dentre os fatores ambientais destacam-se o sistema imunológico da mãe e o uso de drogas e fármacos os quais podem interferir no desenvolvimento cortical do feto durante a gestação (GOTTFRIED, 2015). Acredita-se que o eixo intestino-cérebro possa estar entre os fatores etiológicos, contudo não há evidências suficientes de que as alterações intestinais são fatores causadores ou são decorrentes do TEA (CUPERTINO, 2019).

É estimado que para cada 10.000 habitantes cerca de 70 indivíduos possam ser atingidos pelo autismo no mundo todo (VOLKMAR; MCPARTLAND, 2014), tendo uma prevalência 4 vezes maior em indivíduos do sexo masculino (OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). Presume-se que a elevação dessas taxas possa estar associada as definições dos critérios de diagnóstico para a identificação do TEA, os quais estão cada vez mais acessíveis à população (PINTO *et al.*, 2016).

Para diagnosticar o autismo, o indivíduo deve ser avaliado com base nos critérios estabelecidos pelo Manual Diagnostico e Estatístico de Transtornos Mentais (DMS-5) os quais são divididos em critérios A, B, C e D, sendo o critério A: a deficiência na comunicação e interação social; critério B: apresenta padrões de atividades repetitivos e restritivos; critério C e D: o indivíduo manifesta os critérios anteriores no início da infância e tem seu desenvolvimento prejudicado (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O tratamento do TEA é realizado de maneira individualizada visando as especificidades de cada área de acometimento, no que tange os aspectos comportamentais, comunicacionais e educacionais (VOLKMAR *et al.*, 2014). Dentre as alternativas para o tratamento estão a musicoterapia, o uso de imunomoduladores e a terapia nutricional, sendo as estratégias mais utilizadas dentro das intervenções

nutricionais a dieta sem glúten e caseína e a suplementação vitamínica (HARRINGTON; ALLEN, 2014).

Uma justificativa para o uso da dieta sem glúten e caseína como forma de tratamento seria a teoria do excesso de opioides, no qual é sugerido existir uma relação do TEA com a presença de peptídeos opioides provenientes do processo de digestão de alimentos que contenham glúten e caseína (DIAS *et al.*, 2018). Supõe-se que essa má digestão seja ocasionada devido os portadores do TEA possuírem uma deficiência enzimática resultando na formação dos peptídeos bioativos gluteomorfina e caseomorfina, que por sua vez conseguem ultrapassar a barreira intestinal e assim atingirem o sistema nervoso central através da corrente sanguínea (AUDISIO *et al.*, 2013).

Os resultados obtidos com o uso da dieta sem glúten e caseína no TEA podem variar de acordo com as comorbidades de cada indivíduo, pois os sintomas manifestam-se de formas diversificadas incluindo a presença de sensibilidade gastrointestinal identificada em alguns pacientes. Apesar de não haver consenso sobre a eficácia dessa terapêutica, muitos pais ou cuidadores relatam o uso dessa terapia (VAZ *et al.*, 2015).

Acredita-se que o uso dessa intervenção dietética em crianças com TEA, gastrointestinais, contudo não há estudos suficientes que comprovem a eficácia desta intervenção (PIMENTEL *et al.*, 2019).

Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi investigar na literatura a adesão à dieta sem glúten e sem caseína e sua relação com a melhoria dos sintomas do autismo em crianças e adolescentes com TEA, a fim de contribuir na busca por tratamentos alternativos que possam melhorar a sintomatologia e conseqüentemente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

2 METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão integrativa da literatura, de acordo com as seguintes etapas: definição do tema e da questão norteadora, busca de artigos nas bases de dados eletrônicas, determinação dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos estudos incluídos, avaliação e análise dos dados encontrados e apresentação da revisão. A fim de nortear a pesquisa, elaborou-se a seguinte

pergunta: Como é a adesão a dieta sem glúten e caseína e quais os impactos que essa intervenção pode causar em crianças e adolescentes com TEA?

Os dados foram coletados entre os meses de agosto a outubro de 2021 nas bases de dados eletrônicas PubMed, ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medline, utilizando o cruzamento dos seguintes Descritores em Ciência da Saúde: *Gluten-free Diet* (Dieta livre de glúten), *Autistic disorder* (Transtorno autístico), *Nutrition therapy* (terapia nutricional) e *Caseins* (Caseínas), havendo cruzamento entre palavras do título e resumo. Os critérios de inclusão foram artigos originais publicados nos últimos 10 anos (2011 a 2021), nos idiomas português, inglês e espanhol os quais tivessem considerações sobre a relação do uso da dieta isenta de glúten e/ou caseína com melhora ou não da sintomatologia em crianças e adolescentes com autismo.

Os estudos foram selecionados inicialmente pela leitura do título e em seguida realizado uma análise minuciosa do resumo a fim de identificar se estava dentro dos critérios de inclusão estabelecidos. Foram excluídos estudos que não tinham indivíduos diagnosticados com TEA, aqueles que não tinham relação com a sintomatologia, trabalhos de conclusão de curso, revisão de literatura e duplicados.

Foram localizados 1.880 artigos nas bases de dados dos quais apenas 13 foram selecionados. Na base de dados PubMed foram identificados 492 sendo utilizados 5, na Medline foram localizados 411 e utilizados 4, na Biblioteca Virtual da Saúde identificou-se 454 estudos e destes utilizou-se apenas 3, na base Sciendirect foram localizados 523 e apenas 1 foi selecionado. As etapas de seleção dos artigos estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados PUBMED, SCIENCE DIRECT, BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE e MEDLINE segundo as palavras chaves selecionadas

BASES DE DADOS	PALARAS-CHAVE CRUZADAS	N° DE REFERÊNCIAS OBTIDAS	RESUMOS ANALISADOS	REFERÊNCIAS SELECIONAS PARA ANÁLISE	SELECIONADOS PARA REVISÃO
PUBMED	Livre de glúten AND Transtorno autístico	85	13	5	3
	Terapia nutricional AND Transtorno autístico	138	8	2	1
	Livre de glúten AND Livre de caseína	76	7	3	0
	Autismo AND Glúten	193	6	2	1
MEDLINE	Livre de glúten AND Transtorno autístico	11	4	2	1
	Terapia nutricional AND Transtorno autístico	6	1	0	0
	Livre de glúten AND Livre de caseína	242	10	2	2
	Autismo AND Glúten	152	6	1	1
SCIENCE DIRECT	Livre de glúten AND Transtorno autístico	65	2	1	1
	Terapia nutricional AND Transtorno autístico	191	4	1	0
	Livre de glúten AND Livre de caseína	15	0	0	0
	Autismo AND Glúten	252	4	0	0
BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE	Livre de glúten AND Transtorno autístico	50	8	1	1
	Terapia nutricional AND Transtorno autístico	165	4	0	0
	Livre de glúten AND Livre de caseína	5	1	0	0
	Autismo AND Glúten	234	11	8	2
Total		1.880	89	28	13

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

3 RESULTADOS

Após a leitura dos 28 artigos selecionados para análise foram incluídos nesta revisão integrativa 13 artigos originais, publicados entre os anos de 2012 e 2020, sendo a maior parte encontrada na base de dados PubMed, seguida da Medline, Biblioteca Virtual da Saúde e Science Direct, os quais foram realizados na Bélgica (1), Egito (1), Eslováquia (1), Espanha (1), Estados Unidos da América (5), Inglaterra (1), Irã (1), Noruega (1) e Polônia (1). A maioria dos estudos encontrados foram ensaios clínicos randomizados, prospectivos, cruzados e abertos.

A quantidade amostral dos artigos contidos no presente estudo é de 2.765 crianças e adolescentes das quais 860 são do sexo masculino, 291 do sexo feminino, 3 famílias não declararam a orientação do filho e 4 artigos não dividiram a amostra por sexo. A idade mínima foi de 2 anos e a máxima de 18 anos.

Os estudos objetivaram analisar o uso da dieta sem glúten e/ou sem caseína em crianças e adolescentes com diagnóstico de autismo avaliando os efeitos em relação aos padrões comportamentais, cognitivos, comunicacional, distúrbios gastrointestinais e a adesão à dieta. A avaliação foi realizada através de escalas e questionários sendo os mais utilizados: a Escala da Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC) (RIMLAND; EDELSON, 1999); Entrevista Diagnóstica para Autismo (ADI-R); Questionário de Comunicação Social, SCQ (RUTTER *et al.*, 2003); Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland, Segunda Edição, VABS-2 (SPARROW *et al.*, 2005); Escalas de Mullen de Aprendizagem Inicial (MSEL) (MULLEN, 1995); Protocolo de Observação para o Diagnóstico de Autismo (ADOS-2) (LORD *et al.*, 2012); Escala de Pontuação para Autismo na Infância (CARS), Questionário Rome III e questionários elaborados pelos autores.

Identificou-se que dos 13 artigos inclusos apenas 4 (30,77%) avaliaram a adesão à dieta, a qual foi realizada através do uso de questionários de frequência alimentar, como recordatório 24 horas e registro alimentar de 3 dias a fim de identificar se houve ou não consumo de alimentos contendo glúten e ou caseína.

Foi constatado que 284 (77,24%) das crianças e adolescentes consumiam uma dieta sem glúten e sem caseína, 77 (20,87%) não realizavam dieta de exclusão, 6 (1,6%) não faziam uso exclusivo de dieta sem glúten e/ou sem caseína, não foi realizado registro alimentar de 2 (0,54%) crianças.

Os artigos que apresentaram associação positiva tiveram um tempo médio

de intervenção de 6 meses, por outro lado aqueles que não identificaram associação apresentaram um tempo médio de 4 meses, levantando-se a hipótese sobre a influência do tempo de intervenção nos desfechos.

Observou-se que a maioria dos estudos que obtiveram desfechos negativos utilizaram escalas repetidas para avaliar os sintomas autísticos.

Na tabela 1 são apresentados as características e os principais resultados encontrados nos estudos.

Tabela 1 - Principais características e resultados dos estudos em relação aos efeitos da dieta sem glúten e/ ou sem caseína

PAÍS/ AUTOR, ANO	OBJETIVOS DOS ESTUDOS	ASPECTOS METEDOLÓGICOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Estados Unidos da América Harris; Card (2012)	Avaliar a relação entre dieta GFCF e sintomas gastrointestinais e padrões de comportamento em crianças com TEA.	Tipo de estudo: Estudo transversal Amostra: 13 crianças com idades de 5 a 12 anos. Dados coletados: Coletados dados demográficos, questões sobre alimentação, sintomas gastrointestinais (GSRS) e padrões de comportamento (CARS).	Todos os pais com filhos em dieta GFCF (n = 7) relataram melhora dos sintomas gastrointestinais e dos padrões de comportamento. Porém, a relação dos escores GSRS, CARS e adesão a dieta não mostraram resultados significativos.
Estados Unidos da América Pennesi; Klein (2012)	Examinar subpopulações de TEA e fatores de implementação de dieta relacionados à dieta GFCF.	Tipo de estudo: Estudo transversal Amostra: 387 crianças Dados coletados: Os pais relataram os sintomas gastrointestinais de seus filhos, diagnósticos de alergia alimentar e suspeita de sensibilidades alimentares, bem como o grau e a duração da implementação de sua dieta.	Implementação da dieta: < 6 meses (N= 77); > 6 meses e < de 1 ano (N = 42); > 1 ano (N 51) e por 2 ou mais anos (N = 96). Implantação menor ou igual a 6 meses mostrou ser menos eficaz na redução dos comportamentos de TEA, sintomas fisiológicos e comportamentos sociais em comparação com todos os outros grupos.
Noruega Whiteley <i>et al.</i> (2013)	Avaliar o efeito da intervenção dietética comparando os resultados de um grupo com dieta GFCF e sem dieta GFCF.	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado e controlado Amostra: 72 crianças entre 4 e 10 anos Tempo de intervenção: 8 e 12 meses Dados coletados: Avaliado o comportamento, interação social, comunicação, distúrbios do desenvolvimento e hiperatividade.	Após 8 e 12 meses de dieta foram apresentadas melhorias no comportamento repetitivo, comunicação, desatenção e hiperatividade no grupo com dieta GFCF. Grupo sem dieta: não foi identificado melhoras.
Inglaterra Navarro <i>et al.</i> (2014)	Analisar a permeabilidade intestinal, as mudanças nos sintomas GI e comportamentais de crianças com TEA em dietas sem glúten e dietas contendo glúten.	Tipo de estudo: Estudo randomizado, controlado, duplo cego Amostras: 12 crianças de 4 a 7 anos Tempo de intervenção: 4 semanas	As mudanças não foram clinicamente significativas. Nenhuma diferença comportamental, na permeabilidade intestinal e sintomas GI entre os grupos expostos a glúten / laticínios ou placebo.

		Dados coletados: Analisados sintomas comportamentais, a permeabilidade intestinal, sintomas do autismo e GI.	
Bélgica Pusponegoro <i>et al.</i> (2015)	Determinar o efeito da suplementação de glúten e caseína no comportamento desadaptativo, gravidade dos sintomas gastrointestinais e excreção da proteína de ligação de ácidos graxos intestinais.	Tipo de estudo: Estudo clínico randomizado, duplo cego Amostra: 74 crianças Tempo de intervenção: 7 dias Dados coletados: avaliado o comportamento, sintomas GI e excreção da proteína de ligação de ácidos graxos intestinais.	O consumo de glúten e caseína por crianças com TEA não aumentou o comportamento desadaptativo, a excreção urinária e a gravidade dos sintomas GI.
Estados Unidos da América Hyman <i>et al.</i> (2015)	Examinar os efeitos da dieta no grupo de participantes como um todo e em cada participante individualmente.	Tipo de estudo: Estudo duplo cego Amostra: 14 crianças com TEA com idades de 3 a 5 anos. Tempo de intervenção: 4 a 6 semanas Dados coletados: Avaliado diagnóstico de autismo, funcionamento fisiológico, parâmetros de crescimento, exames laboratoriais, registro alimentar, estado nutricional e comportamental das crianças.	Não foram detectados impactos significativos dos desafios dietéticos nos distúrbios comportamentais, hiperatividade e interrupção do sono.
Irã Ghalichi <i>et al.</i> (2016)	Investigar o efeito da dieta sem glúten (GFD) nos sintomas gastrointestinais e índices comportamentais em crianças com TEA.	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado Amostra: 76 crianças com idade de 4 e 16 anos divididas em dois grupos: GFD e RD. Tempo de intervenção: 6 semanas Dados coletados: Analisados sintomas GI, sintomas de autismo tais como: linguagem, comportamentos, comunicação e interação social.	O grupo GFD apresentou redução dos sintomas GI (40,57% vs. 17,10%) e nos transtornos comportamentais (80,03 ± 14,07 vs. 75,82 ± 15,37); já no grupo RD houve aumento nos sintomas GI (42,45% vs. 44,05%) e nos transtornos comportamentais (79,92 ± 15,49 vs. 80,92 ± 16,24).
Egito El-Rashidy <i>et al.</i> (2017)	Analisar o efeito da dieta GFCF versus dieta controle em TEA.	Tipo de estudo: Ensaio clínico prospectivo de intervenção Amostra: 45 crianças de 3 a 8 anos. Tempo de intervenção: 6 meses Dados coletados: Avaliação dos sintomas autísticos (CARS e ATEC), medidas antropométricas, exames bioquímicos e a eficácia do tratamento.	Identificou-se que 73,3% eram do sexo masculino. Grupo MAD: melhora na fala, cognição e aspectos sociais. Grupo GFCF: melhora nos escores totais de CARS e ATEC de fala e comportamento.

Estados Unidos da América Rubenstein <i>et al.</i> (2017)	Estimar a prevalência do uso atual ou do uso de uma dieta sem glúten (GFD) em crianças com TEA e controles populacionais; e identificar características associadas ao uso de GFD.	Tipo de estudo: Caso controle Amostra: 1448 crianças com TEA e controle de 30 a 68 meses Dados coletados: Avaliados dados demográficos, sintomas gastrointestinais e padrões de dieta.	O uso da GFD foi associado a regressão do desenvolvimento. Porém não foi associada à ID da criança, gravidade do TEA ou problemas GI maternos.
Hawai Lee <i>et al.</i> (2018)	Pretende testar a viabilidade e eficácia de um KD modificado para melhorar os sintomas de TEA.	Tipo de estudo: Ensaio clínico aberto Amostras: 15 crianças com idades entre 2 e 17 anos Tempo de intervenção: 3 meses Dados coletados: Foram avaliados exames bioquímicos, avaliação do nível de autismo, sintomas do TEA (ADOS-2).	Crianças administradas com uma dieta sem glúten cetogênica modificada com MCT suplementar melhoraram as características básicas do autismo avaliadas a partir do ADOS-2 após 3 meses de dieta ($p = 0,006$). Sem melhoria nos escores de comportamento ($p = 0,125$).
Espanha González <i>et al.</i> (2019)	Determinar a influência da dieta GFCF nos aspectos comportamentais em crianças e adolescentes com TEA e a possível associação com as concentrações urinárias de beta-caseomorfinina.	Tipo de estudo: Ensaio clínico cruzado Amostra: 37 crianças e adolescentes, com idade de 2 a 18 anos. Tempo de intervenção: 12 meses Dados coletados: foi analisado sintomas de autismo, a adesão à dieta, concentrações urinárias de beta-caseomorfinina e sintomas gastrointestinais.	Não foram encontradas alterações significativas no comportamento e nenhuma associação com a diminuição das concentrações urinárias de beta-caseomorfinina após a dieta de GFCF.
Polônia Piwowarczyk <i>et al.</i> (2019)	Avaliar se uma dieta GFD em comparação com um GD influencia o funcionamento de crianças com TEA.	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, controlado e cego. Amostra: 58 crianças com idade de 36 a 69 meses. Grupos GFD e GD Tempo de intervenção: 6 meses Dados coletados: Avaliados sintomas do autismo, distúrbios gastrointestinais, antropometria e adesão a dieta.	Não houve diferenças significativas entre os dois grupos nos sintomas autísticos. Nenhuma melhora nos sintomas GI e IMC.
Eslováquia Babinska <i>et al.</i> (2020)	Investigar, a prevalência e os tipos de sintomas gastrointestinais, frequência de seletividade alimentar e problemas na hora das refeições suas	Tipo de estudo: Caso controle Amostra: 514 crianças e adolescentes entre 2 e 17 anos	Não foi identificado nenhuma associação entre o uso de dietas e suplementos alimentares com a gravidade de sintomas GI, características comportamentais e problemas na hora da refeição.

associações com intervenções dietéticas e uso de suplementos.

Dados coletados: Analisados sintomas do autismo, gastrointestinais e seletividade alimentar e uso de suplementos alimentares.

Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

Legenda: ADOS - cronograma de observação de diagnóstico de autismo; ASRS - escala de avaliação do espectro do autismo; ATEC - teste de avaliação do transtorno do autismo; CARS - escala de avaliação do autismo infantil; GD - dieta com glúten; GFCF - sem glúten e sem caseína; GFD - dieta sem glúten; GI - gastrointestinal; GSRS - escala de avaliação de sintomas; ID - dificuldade intelectual; KD - dieta cetogênica; MCT - óleo de triglicerídeos de cadeia média; RD- dieta regular; RRB - comportamentos restritos e repetitivos; SCQ - questionário e comunicação social; TEA - transtorno do espectro autista.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou 13 artigos originais, incluindo ensaios clínicos randomizados, caso controle, estudos transversais e prospectivo. Dentre estes, 5 encontraram associação do uso da dieta sem glúten e/ou caseína com melhorias nos sintomas gastrointestinais, comportamentais, fala, hiperatividade e desatenção em crianças com TEA. Por outro lado, 8 artigos não identificaram nenhuma associação.

Os estudos apresentaram grande variedade no tamanho da amostra, o que pode ter interferido nos resultados obtidos.

Além disso, foram utilizadas diferentes escalas para avaliação dos participantes. Como por exemplo, no estudo de Whiteley *et al.* (2013) os autores avaliaram os sintomas de autismo através da escala ADOS, a qual mostrou melhora em alguns domínios durante um período de 8 a 12 meses de uso da dieta. Por outro lado, Ghalichi *et al.* (2016) não encontraram associação através das escalas GSRS e CARS, as quais também são destinadas à avaliação dos sintomas de autismo. A falta de associação do uso da dieta GFCF com mudanças nos sintomas pode ser devido aos métodos utilizados para avaliação como também a não adesão a dieta (GONZALEZ *et al.*, 2019).

Os distúrbios gastrointestinais são comumente relatados em indivíduos com autismo, os quais a dor abdominal e constipação são os mais presentes (PIWOWARCZYK *et al.*, 2019). Ghalichi *et al.* (2016) referem em um ensaio clínico randomizado, que a exclusão do glúten da dieta pode ter sido um fator contribuinte para minimizar a incidência de sintomas gastrointestinais. Em contrapartida, Keller *et al.* (2020), afirmam que a utilização da dieta GFCF pode ter efeito contrário, ou seja, os sintomas gastrointestinais podem ser efeitos colaterais da implementação dietética.

Os indivíduos com sintomas mais graves do TEA apresentaram maior predisposição em desenvolver sintomas gastrointestinais. Há evidências de que crianças autistas apresentam uma microbiota intestinal diferente daquelas sem autismo, esse achado pode estar relacionado com os sintomas gastrointestinais presentes nesses indivíduos, uma vez que o cérebro sofre influência da microbiota intestinal através de mecanismos neurais (BABINSKA *et al.*, 2020; TOMOVA, *et al.*, 2014).

É suposto que a população autista apresente maior permeabilidade

intestinal (PI) o que facilita a passagem de substâncias resultantes da digestão para a corrente sanguínea atingindo o sistema nervoso central (REICHELDT; KNIVSBERG, 2003). Um estudo piloto realizado por Navarro *et al.* (2015), com suplementação de glúten e laticínios, mostrou uma variação da permeabilidade intestinal nas amostras, ou seja, algumas crianças apresentaram aumento da PI após a intervenção dietética, sugerindo que essa variação é presente apenas em crianças com TEA e possa ter relação com os aspectos comportamentais.

Um outro fator que pode ter interferido nos resultados é a frequência de utilização da dieta GFCF. Os erros na implementação, como a não exclusão total de alimentos contendo glúten e caseína, assim como a ausência de sintomas gastrointestinais ou alergias, podem estar ligados com a não eficácia da dieta. Os pais ou cuidadores devem ter um maior controle na adesão a dieta evitando assim sua interrupção, visto que a adesão é um fator essencial para avaliar a eficácia desta intervenção (PENNESI; KLEIN, 2012).

Hyman *et al.* (2015) realizaram um estudo duplo cego controlado por placebo em 14 crianças introduzindo uma dieta sem glúten e sem caseína inicialmente por 6 semanas e em seguida implementaram um desafio de 12 semanas, porém não foi identificadas alterações nos sintomas comportamentais. Em desacordo com esse estudo, El-Rashidy *et al.* (2017) em um estudo com 45 crianças encontraram melhora nos aspectos comportamentais e na fala após uma intervenção de 6 meses. Diante desses achados, julga-se que o tempo de intervenção é um ponto a ser considerado, podendo existir uma relação dos efeitos do tratamento com glúten e caseína com o tempo de implementação (PUSPONEGORO *et al.*, 2015).

Com o objetivo de quantificar o consumo de glúten e caseína ingeridos pelas amostras, alguns autores optaram por ofertar as intervenções dietéticas através de lanches e suplementos, além disso também utilizaram recordatórios de 24 horas para monitorização (HYMAN *et al.*, 2015; NAVARRO *et al.*, 2014; PUSPONEGORO *et al.*, 2015).

Para minimizar os possíveis riscos de não adesão a dieta alguns autores disponibilizaram apoio nutricional aos participantes durante o estudo, fornecendo orientações e acompanhamento às famílias no processo de implementação da dieta afim de assegurar o consumo. O custo financeiro dos itens inseridos em uma dieta sem glúten, é algo a ser considerado pois os valores são mais altos do que os alimentos normais (HYMAN *et al.*, 2015; EL-RASHIDY *et al.*, 2017; PIWOWARCZYK

et al., 2015; WHITELEY *et al.*, 2013).

Em vista de comportamentos de seletividade alimentar, a adesão a dieta é um dos problemas mais encontrados nas intervenções em indivíduos com TEA, pois estes apresentam resistência na adesão ao novo. Haja vista, que esses indivíduos preferem seguir rotinas e são bem exigentes, refletindo o comportamento restritivo e repetitivo (VISSOKER; LATZER; GAL, 2015).

Em grande parte dos estudos os pais relataram haver melhoras nos sintomas característicos do autismo após a intervenção dietética, sugerindo existir uma relação com a dieta GFCE. Esse resultado pode ter sofrido influência dos pais devido as expectativas de melhora dos filhos, como também do baixo conhecimento sobre o autismo, uma vez que essa associação não foi identificada nas escalas de avaliação. Considera-se que um questionário de frequência alimentar melhor adaptado seria uma ferramenta contribuinte para resultados mais consistentes (HARRIS; CARD, 2012; GHALICHI *et al.*, 2016).

Um fator a ser observado na análise da eficácia da dieta é o uso de terapias complementares realizadas concomitante com a dieta. Essa prática pode induzir um viés na interpretação dos resultados (PENNESI; KLEIN, 2012).

Acredita-se que crianças com diagnóstico de alergia alimentar, sensibilidade alimentar e problemas gastrointestinais podem ser melhores respondedoras a esta intervenção (PENNESI; KLEIN, 2012). Entretanto, a implementação da dieta sem glúten e sem caseína deve ter o acompanhamento de um profissional por ser uma intervenção que oferta baixa ingestão de macro e micronutrientes (DIEZ-SAMPEDRO, 2019).

Por fim, o presente estudo teve algumas limitações que dificultaram na compilação dos dados, como a heterogeneidade do delineamento dos estudos, a quantificação das amostras nos estudos inclusos assim como relatos sobre a adesão dietética.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que há poucas evidências que comprovem a eficácia da dieta sem glúten e sem caseína no tratamento do transtorno do espectro autista. Apesar de muitos pais relatarem que o uso da dieta GFCE traz resultados positivos, não é

possível afirmar os impactos decorrentes dessa intervenção, visto que a maioria dos estudos não conseguiram confirmar seus efeitos através das escalas de avaliação.

Em relação a adesão a dieta, poucos estudos fizeram esta avaliação. Entretanto, observou-se que existe uma dificuldade em manter uma dieta de exclusão devido a seletividade alimentar das crianças e adolescentes, o não controle dos pais e dificuldades econômicas.

Diante dessas lacunas encontradas nos estudos avaliados, faz-se necessário a realização de novos estudos com melhor delineamento, controle adequado no tempo de intervenção e nos métodos avaliativos, bem como a utilização de questionários validados, a realização de exames bioquímicos a fim de se obter resultados mais fidedignos, como também maior controle durante a intervenção dietética para assim poder mensurar o nível de adesão.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AUDISIO, A. *et al.* Melhora dos sintomas do autismo e avaliação alimentar nutricional após a realização de uma dieta sem glúten e caseína em um grupo de crianças com autismo que vêm para uma fundação. **Revista de Nutrição Clínica e Dietética Hospitalar**, Buenos Aires, v. 33, n. 3, p. 39-47, dez. 2013.

BABINSKA, K. *et al.* Sintomas gastrointestinais e problemas alimentares e suas associações com intervenções dietéticas, uso de suplementos alimentares e características comportamentais em uma amostra de crianças e adolescentes com transtornos do espectro autista. **Revista Jornal Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**. Eslováquia, v. 17, n. 17, p. 6472, set. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com//1660-4601/17/17/6372>. Acesso em: 30 set. 2021.

CUPERTINO, M. C. *et al.* Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre os aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **Revista ABCS Health Sciences**, v. 44, n. 2, p.120-130, out. 2019.

DIAS, E. C. *et al.* Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. **Revista Cuidarte**. v. 9, n.1, p. 2059-2073, 2018. Disponível em: <https://revistas.udes.edu.co/cuidarte/article/view/485>. Acesso em: 05 ago. 2021.

DIEZ-SAMPEDRO, A. *et al.* A dieta sem glúten, não é uma escolha apropriada sem um diagnóstico médico. **Revista de Nutrição e Metabolismo**. v. 2019, jul 2019.

EI-RASHIDY, O. *et al.* Dieta cetogênica versus dieta livre de caseína sem glúten em crianças autistas: um estudo casp-controle. **Revista Doença Cerebral Metabólica**.

Egito, v. 32, n. 6, p. 1935-1941, ago. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28808808/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

GHALICHI, F. *et al.* Efeito da dieta sem glúten nos índices gastrointestinais e comportamentais para crianças com transtorno do espectro do autismo: um ensaio clínico randomizado. **Revista Mundial de Pediatria**. Irã, v. 12, n. 3, p. 436-442, jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286693/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

GONZÁLEZ, P. J. *et al.* Influência de uma dieta combinada sem glúten e sem caseína sobre transtornos comportamentais em crianças e adolescentes diagnosticados com transtorno do espectro autista: um ensaio clínico de acompanhamento de 12 meses. **Revista de Autismo e Transtorno do Desenvolvimento**. Espanha, v. 50, n. 3, p. 935-948, dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813108/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

GOTTFRIED, C. J. *et al.* O impacto de alterações neuroimunes no transtorno do espectro autista. **Revista Fronteiras em Psiquiatria**, v. 6, set. 2015.

HARRINGTON, J. W.; ALLEN, K. O guia do clínico para o autismo. **Revista Pediatria em Revisão**. v. 35, n. 2, p. 62-78, 2014.

HARRIS, C.; CARD, B. Um estudo piloto para avaliar as influências nutricionais nos sintomas gastrointestinais e padrões de comportamento em crianças com Transtorno do Espectro do Autismo. **Revista Terapias Complementares na Medicina**. Estados Unidos, v. 20, n. 6, p. 437-440, dez. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131376/>. Acesso em: 12 out. 2021.

HYMAN, S. L. *et al.* Dieta sem glúten / sem caseína: um teste de desafio duplo-cego em crianças com autismo. **Revista de Autismo e Transtornos do Desenvolvimento**. Estados Unidos, v. 46, n. 1, p. 205-220, set. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343026/>. Acesso em: 12 out. 2021.

KELLER, S. *et al.* O efeito de uma dieta combinada sem glúten e caseína em crianças e adolescentes com transtornos do espectro do autismo: uma revisão sistemática e meta-análise. **Revista Nutrientes**. Dinamarca, v. 13, n. 2, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573238/>. Acesso em: 13 nov. 2021.

LEE, R. W. Y. *et al.* Uma dieta modificada sem glúten cetogênico com MCT melhora o comportamento em crianças com transtorno do espectro autista. **Revista Fisiologia e Comportamento**. Havaí, v. 188, p. 205-211, mai. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938418300507>. Acesso em: 12 ago. 2021.

NAVARRO, F. *et al.* O "intestino permeável" e o comportamento estão associados à dieta contendo glúten e laticínios em crianças com transtornos do espectro do autismo? **Revista Neurociência Nutricional**. Estados Unidos, v. 18, n. 4, p. 177-185, fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24564346/>. Acesso em: 30 set. 2021.

OLIVEIRA, K. G.; SERTIÉ, A.L. Transtorno do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Revista Einstein**, São Paulo, v.15, n. 2, p. 233-238, abr./jun. 2017.

PENNESI, C. M.; KLEIN, L. C. Eficácia da dieta sem glúten e sem caseína para crianças diagnosticadas com transtorno do espectro autista: com base no relato dos pais. **Revista Eurociência Nutricional**. Estados Unidos, v. 15, n. 2, p. 85-91, mar. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564339/>. Acesso em 12 out. 2021.

PIMENTEL, Y. R. A. *et al.* Restrição do glúten e caseína em pacientes com transtorno do espectro autista. **Revista Rasbran**. São Paulo, v. 10, n.1, p. 03 – 08, jan./jun. 2019.

PINTO, R. N. M. *et al.* Autismo infantil: impacto de diagnóstico e repercussões nas relações familiares. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Porto Alegre, v. 37, n. 3, out. 2016.

PIWOWARCZYK, A. *et al.* Dieta sem glúten em crianças com transtornos do espectro autista: um ensaio randomizado, controlado e cego. **Revista de Autismo e Transtorno do Desenvolvimento**. Polônia, v. 50, n. 10, p. 482-490, out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659595/>. Acesso em 08 ago. 2021.

PUSPONEGORO, H. D. *et al.* A suplementação de glúten e caseína não aumenta os sintomas em crianças com transtorno do espectro autista. **Revista Acta Pediátrica**. Bélgica, v. 104, n. 11, p. 500-505, ago. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.13108>. Acesso em: 20 set. 2021.

RUBENSTEIN, E. *et al.* A prevalência de uso de dieta sem glúten entre crianças pré-escolares com transtorno do espectro autista. **Revista Pesquisa de Autismo**. Estados Unidos, v. 11, n. 1, p. 185-193, jan. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.1896>. Acesso em: 21 ago. 2021.

REICHEL, K. L.; KNIVSBERG, A. M. A fisiopatologia do autismo pode ser explicado pela natureza dos peptídeos de urina descobertos? **Revista Neurociência Nutricional**. v. 6, n. 1, p.19–28, 2003.

SAMSAM, M.; AHANGARI, R.; NASER, S. Fisiopatologia dos transtornos do espectro autista: revisitando o envolvimento gastrointestinal e o desequilíbrio imunológico. **Revista Mundial Gastroenterologia**. v. 20, n. 29, p. 9942-9951, ago. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110424/>. Acesso em: 05 ago. 2021.

TOMOVA, A. *et al.* Microbiota gastrointestinal em crianças com autismo na Eslováquia. **Revista Fisiologia e Comportamento**. Eslováquia, v. 138, p. 179-187, nov. 2014.

VAZ, C. S. Y. *et al.* Dieta sem glúten e sem caseína no Transtorno do Espectro Autista. **Revista Cuidarte Enfermagem**. v. 9, n. 1, p. 92-98, 2015.

VISSOKER, R. E.; LATZER, Y.; GAL, E. Problemas alimentares e alimentares e disfunção gastrointestinal em Transtornos do Espectro Autista. **Revista Pesquisa em Transtorno do Espectro Autista**. v. 12, n.12, p.10–21, abr. 2015

VOLKMAR, F. R.; MCPARTLAND J. C. De Kanner ao DSM-5: autismo como um conceito de diagnóstico em evolução. **Revista Psicologia Clínica**. v.10, n. 10, p.193-212, 2014.

VOLKMAR, F. *et al.* Parâmetro de prática para avaliação e tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo. **Revista da Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente**. v. 53, n. 2, p. 237-57, 2014.

WHITELEY, P. *et al.* O estudo randomizado, controlado e monocego de uma intervenção dietética sem glúten e caseína para crianças com transtornos do espectro autista. **Revista Neurociência Nutricional**. Noruega, v.13, n. 2, p. 87-100, jul. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406576/>. Acesso em: 08 ago. 2021.