

# TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS

Autism Spectrum Disorder: a systematic review about nutritional interventions

Manuela Albernaz Monteiro<sup>a</sup> , Andressa Assumpção Abreu dos Santos<sup>a</sup> ,  
Lidiane Martins Mendes Gomes<sup>a,\*</sup> , Rosane Valéria Viana Fonseca Rito<sup>a</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar e analisar as evidências científicas de intervenções nutricionais realizadas em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista.

**Fontes de dados:** Realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library, Embase, LILACS, Google Acadêmico, PubMed, PsycINFO e Periódicos CAPES utilizando estratégia de busca abrangente para identificar estudos publicados entre janeiro de 2003 e março de 2018, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram incluídos estudos que descreveram intervenções nutricionais em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista e avaliaram sintomas comportamentais e/ou sintomas gastrintestinais, sendo excluídos artigos de revisão e estudos que não incluíram um grupo controle em seu delineamento. Os estudos foram examinados para obter informações descritivas, e a qualidade de evidência foi avaliada por meio do Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

**Síntese dos dados:** Dezoito estudos foram incluídos na revisão (16 ensaios clínicos randomizados, um estudo de caso-controle e um ensaio clínico aberto). As intervenções e os resultados variaram, entretanto a implementação de uma dieta livre de glúten e caseína foi a intervenção mais utilizada entre os estudos. Do total, dez estudos encontraram associação positiva entre intervenção e resultados avaliados, enquanto oito não encontraram associação significativa.

**Conclusões:** Embora alguns autores exponham progressos nos sintomas associados ao autismo em indivíduos com esse transtorno submetidos a intervenções nutricionais, há poucas evidências científicas para apoiar o uso destas em crianças e adolescentes com autismo.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista; Autismo; Dietoterapia; Criança; Adolescente; Revisão.

## ABSTRACT

**Objective:** To identify and analyze the scientific evidence of nutritional interventions performed in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder.

**Data sources:** A systematic review was conducted in the MEDLINE, Cochrane Library, Embase, LILACS, Google Scholar, PubMed, PsycINFO and Periódicos CAPES databases, using a search strategy to identify studies published between January 2003 and March 2018, in Portuguese, English and Spanish. Were included studies that described nutritional interventions in children and adolescents with autism spectrum disorders and assessed autistic behavior and/or gastrointestinal symptoms. We excluded other review articles and studies that did not include a control group in the research design. The studies were reviewed for descriptive information, and the quality of evidence was assessed through the GRADE system.

**Data synthesis:** 18 studies were included in the review, being 16 randomized clinical trials, 1 case-control study and 1 open-label trial. As a result, the implementation of a gluten-free and casein-free diet was the most used intervention among the studies. Of the total, 10 studies showed a positive association of intervention with the evaluated results, while 8 did not find of a significant association.

**Conclusions:** Although some authors report progress in the symptoms associated with autism in individuals with Autistic Spectrum Disorder undergoing nutritional interventions, there is little scientific evidence to support the use of nutritional supplements or dietary therapies in children and adolescents with autism.

**Keywords:** Autistic disorder; Autism; Diet therapy; Child; Adolescent; Review.

\*Autora correspondente. E-mail: [lidianemendes7@hotmail.com](mailto:lidianemendes7@hotmail.com) (L.M.M. Gomes).

<sup>a</sup>Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Recebido em 25 de setembro de 2018; aceito em 13 de janeiro de 2019; disponível on-line em 12 de março de 2020.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento que abrange o transtorno autista (autismo), a Síndrome de Rett, o Transtorno de Asperger, o transtorno desintegrativo da infância e o transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação. Atualmente, 1% da população mundial é diagnosticada com TEA.<sup>1</sup> Nos Estados Unidos, a prevalência desse transtorno é em uma a cada 68 crianças com oito anos de idade.<sup>2</sup>

São apontados como características do autismo: déficits na comunicação e na interação social; dificuldade no estabelecimento de conversas normais, seja envolvendo aspectos verbais ou não verbais e demonstração de interesse social, emoção e afeto; dificuldade no estabelecimento de relacionamentos, interesses e atividades; insistência nas mesmas coisas; movimentos estereotipados; adesão inflexível de uma rotina (o que abrange, no campo nutricional, a neofobia alimentar); e hiper ou hiporreação a estímulos sensoriais, abrangendo a seletividade alimentar. Atualmente, o diagnóstico tem sido realizado com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V), atualizado em 2013, não existindo até o presente momento exames laboratoriais específicos para identificar a doença.<sup>1,3</sup>

Pouco ainda se sabe sobre a etiologia e a patogenia do TEA. Evidências sugerem o envolvimento de defeitos genéticos diversos em conjunto com fatores ambientais e biológicos.<sup>4,5</sup> Em uma tentativa de explicar a fisiopatologia envolvida no autismo e auxiliar no diagnóstico, diversos estudos investigaram alterações na fisiologia e em diferentes biomarcadores em indivíduos com TEA. Por meio desses estudos, foi observado que os indivíduos com TEA possuíam várias alterações biológicas, como a maior circulação de citocinas inflamatórias, modificações e inflamações intestinais inespecíficas, além de elevadas concentrações de aminoácidos e peptídeos de origem alimentar no sangue, no fluido cerebrospinal e na urina, originando uma teoria sobre a conexão entre autismo e problemas na metabolização de substâncias provenientes da alimentação.<sup>3</sup>

Anomalias em respostas metabólicas são descritas em estudos, como a teoria do excesso de opioides, proposta inicialmente por Panksepp em 1979. Tais anomalias são decorrentes da alta permeabilidade intestinal que permite maior passagem de compostos nocivos, causando inflamação intestinal e ultrapassagem da barreira hematoencefálica, levando a alterações no metabolismo cerebral.<sup>6-8</sup> Além disso, em razão do comportamento alimentar seletivo característico dos indivíduos com autismo e da recusa a alguns alimentos, o consumo alimentar pode ser limitado e a ingestão de vitaminas, minerais e ácidos graxos essenciais é inadequada, necessitando de intervenções com suplementação visando não apenas à melhora no estado nutricional, mas também em alterações comportamentais geradas pela deficiência do nutriente.<sup>9,10</sup>

Até o presente momento, o principal tratamento dos pacientes com TEA é baseado na farmacoterapia, mas ainda é um recurso limitado, que necessita de maiores estudos. Além disso, é crescente o número de utilização de terapias complementares e alternativas para o tratamento desse transtorno, sendo muito frequentes as intervenções nutricionais, a fim de minimizar os efeitos deletérios causados pela metabolização incorreta de substâncias alimentares.<sup>11,12</sup>

A presente revisão teve como objetivo analisar evidências científicas, disponíveis na literatura até o momento, relacionadas às intervenções nutricionais realizadas em crianças e adolescentes com TEA, de modo a compreender, descrever as características desses estudos, além de avaliar os resultados e a relevância das pesquisas existentes sobre o tema.

## MÉTODO

A pesquisa foi realizada por meio de uma estratégia de busca construída considerando os termos que caracterizam a questão da pesquisa estruturada pelo método população, intervenção, comparação e desfecho (PICO) (Quadro 1). As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, Cochrane Library, Embase e LILACS, além dos sistemas agregadores Google Acadêmico, PubMed, PsycINFO e Periódicos CAPES. Também foi feita busca manual por meio da verificação da lista de “Referências Bibliográficas” dos estudos incluídos na revisão. Para aumentar a sensibilidade da busca e garantir uma boa recuperação de pesquisas, foram utilizados, além do vocabulário controlado (descritores), palavras de texto, sinônimos, palavras-chave e variações de grafia, que foram combinados utilizando operadores booleanos. Utilizaram-se os seguintes termos e seqüências de pesquisa: “*autistic disorder*” OR “*autism spectrum disorder*” OR “*Asperger syndrome*” OR “*autism*” OR “*disorder, autistic*” OR “*Asperger disease*” OR “*Asperger disorder*” AND “*nutrition therapy*” OR “*medical nutrition therapy*” OR “*nutritional status*” OR “*nutrition*” OR “*diet modifications*” OR “*diet therapies*” OR “*diet, gluten-free*” OR “*gluten-free diet*”, e suas respectivas traduções para o português e o espanhol.

Para serem incluídos na revisão sistemática, os estudos deveriam atender aos seguintes critérios:

- Incluir pelo menos um indivíduo com idade entre zero e 19 anos diagnosticado com TEA, incluindo autismo, Síndrome de Asperger ou transtorno invasivo do desenvolvimento, não especificado de outra forma.
- A intervenção implementada deveria envolver alterações na dieta dos participantes da pesquisa.
- A variável dependente precisaria estar de alguma forma associada a sintomas comportamentais do TEA e/ou sintomas gastrointestinais.

- Estudos comparativos que incluíssem um grupo controle.
- Estudos de pesquisa originais que forneciam detalhes suficientes sobre métodos e resultados, permitindo a identificação e a agregação dos dados e dos resultados.
- Estudos publicados em inglês, espanhol e português entre janeiro de 2003 e março de 2018.

Foram excluídos da revisão os estudos que:

- Avaliaram crianças e adolescentes com diferentes distúrbios do desenvolvimento, incluindo o TEA, e outras patologias, mas sem relatórios separados dos resultados.
- Avaliaram somente desfechos substitutos (por exemplo, níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, excreção urinária de peptídeos) ou desfechos concretos que não estão relacionados aos sintomas do autismo e aos sintomas gastrointestinais.
- Os procedimentos foram implementados sem supervisão ou direção de pesquisadores.

Os artigos encontrados foram enviados para o Mendeley website, um gerenciador de referências bibliográficas, e as duplicatas foram removidas. Inicialmente, dois autores avaliaram o título e o resumo dos artigos para determinar se estes atendiam aos critérios de inclusão e de exclusão. Os estudos selecionados a partir dessa primeira análise foram examinados por dois revisores independentemente, por meio da leitura do texto completo.

Para os artigos incluídos na revisão, utilizou-se uma ficha clínica de extração de dados para síntese das seguintes informações: desenho do estudo, características da população estudada, descrição da intervenção, bem como sua duração, medidas de resultado, ferramentas de avaliação, dados qualitativos e dados quantitativos.

A qualidade de evidência representa a confiança na estimativa dos efeitos apresentados pelos estudos. Utilizamos o Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) como ferramenta de avaliação; nesse sentido, os estudos foram classificados em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (A, B, C e D, respectivamente).<sup>13</sup>

O delineamento dos estudos define a classificação inicial da qualidade de evidência, em que a evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados inicia com nível de evidência alto, e a evidência proveniente de estudos observacionais, com nível de evidência baixo. A partir da classificação inicial, foram examinados aspectos que poderiam reduzir ou elevar o nível de evidência. Os fatores responsáveis pela redução no nível de evidência foram: limitações metodológicas, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. E os critérios que poderiam elevar a evidência dos estudos observacionais foram: grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais.<sup>13,14</sup>

## RESULTADOS

Das buscas iniciais foram selecionados 876 artigos, sendo 848 a partir de busca em agregadores e bases de dados e 28 por meio da busca em outras fontes. As duplicatas foram descartadas (n=161) e as revisoras selecionaram artigos a partir da leitura dos títulos e dos resumos, resultando na exclusão de 676 artigos que, apesar de se enquadrarem na estratégia de busca, não tratavam do tema estudado. Após a exclusão dos artigos, 39 textos foram lidos na íntegra, tendo sido aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, resultando na análise de 18 artigos para o presente estudo (Figura 1). Dos 18 artigos incluídos, 16 foram estudos do tipo controlado e randomizado (*randomized controlled trial* — RCT),<sup>9,15-29</sup> e apenas cinco destes não apresentaram o modelo duplo-cego.<sup>19,21,24,25,29</sup> O número total de participantes das intervenções foi de 639, sendo o menor n analisado o de 12 crianças<sup>26</sup> e o maior, de 76.<sup>21</sup> A idade dos participantes variou entre dois e 18 anos. O tempo de intervenção variou entre sete dias e 24 meses, mostrando uma duração bastante diversificada entre as intervenções. Quanto à localização de cada estudo, observou-se que a maior parte foi conduzida nos Estados Unidos (n=9), representando 50% do total; na Europa, foram realizados quatro estudos; e os outros cinco estudos, na Ásia. Quanto à qualidade, os artigos foram avaliados conforme o Sistema GRADE: seis artigos foram classificados na categoria A,<sup>16,18,19,28-30</sup> mostrando baixo risco de viés e alta confiabilidade de evidências; dez artigos na

**Quadro 1** Acrônimo do método população, intervenção, comparação e desfecho.

População	Crianças e adolescentes com TEA.
Intervenção	Modificações nutricionais na dieta.
Comparação	Nenhum tratamento, placebo ou terapias convencionais, como antipsicóticos atípicos, inibidores da recaptção de serotonina, musicoterapia e outros tratamentos comportamentais.
Desfecho	Alterações nos sintomas comportamentais e gastrointestinais característicos dos indivíduos com TEA.
Tipo do estudo	Ensaio clínicos controlados randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, caso-controle e ensaios clínicos controlados não randomizados.

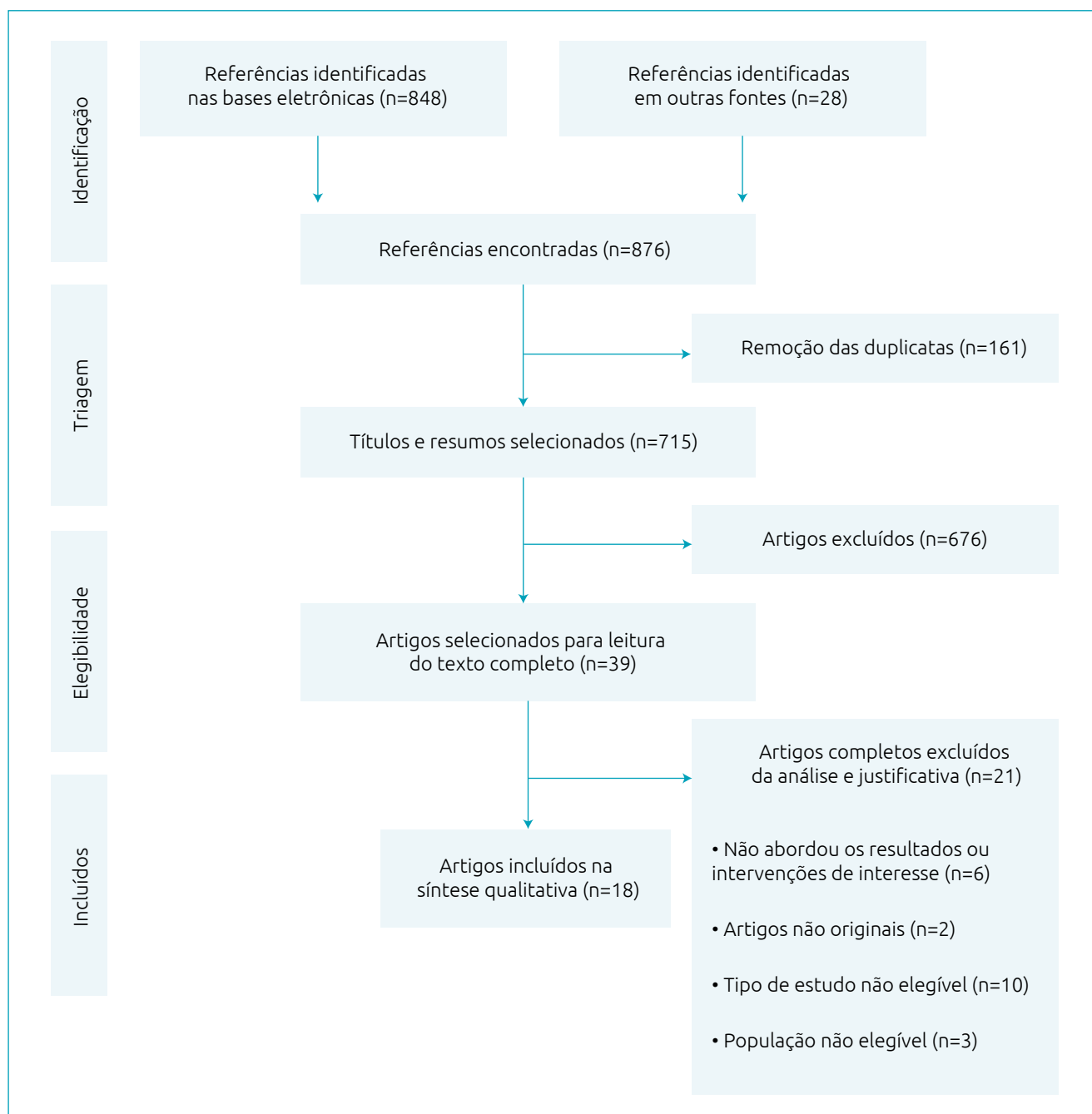
TEA: Transtorno do Espectro Autista.

categoria B,<sup>9,17,20,22-27,31</sup> com risco moderado de viés e confiabilidade de evidências; e dois artigos na categoria C,<sup>16,21</sup> indicando alto risco de viés e baixa qualidade de evidências.

Quanto às intervenções avaliadas, foram analisadas: dieta livre de glúten e caseína; suplementação de ômega 3; suplementação de micronutrientes; e dietas alternativas.

Foram encontrados nove artigos que realizavam intervenção nutricional relacionada ao glúten e/ou caseína na dieta.<sup>20,21,23-27,29,31</sup> A intervenção Gluten Free Casein Free (GFCF) foi a mais frequente

em meio aos trabalhos analisados. Contudo, a maior parte desses estudos não demonstrou melhora estatística no que diz respeito aos sintomas clínicos do autismo. Alguns estudos exibiram melhora na comunicação, nos movimentos estereotipados, na agressividade e nos sinais de Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade, mas sem alterações estatísticas.<sup>21,24,25</sup> Desses artigos, um apresentou uma proposta diferenciada, na qual era feita suplementação de glúten e caseína na dieta de crianças com TEA para avaliação de comportamento mal adaptativo, porém os resultados não detectaram



**Figura 1** Fluxograma dos estudos selecionados para revisão.

mudança significativa para a variável analisada pelo estudo.<sup>27</sup> Apesar de ser um estudo com qualidade de evidência moderada (B) e realizado com grupo de crianças em faixa etária restrita (quatro a sete anos), o tempo de intervenção (sete dias) pode ser considerado um viés nessa amostra, conforme ressaltaram Hyman et al., em 2016, que observaram melhoras nos sintomas após seis meses desse tipo de intervenção nutricional.<sup>23</sup> El-Rashidy et al. analisaram o comportamento autista com a utilização de dietas específicas por seis meses. Os pacientes que participaram da pesquisa foram divididos em três grupos: o primeiro grupo foi submetido à dieta Atkins; o segundo, à dieta GFCF; e o terceiro, à dieta usual sem restrições. O primeiro e o segundo grupo mostraram redução significativa nos escores de autismo. As escalas ou escores são utilizados para avaliar o autismo infantil, sendo 30 o valor de corte para TEA. Um escore <30 é considerado não autista; entre 30 e 37 é classificado como TEA leve a moderado; e entre 37,5 e 60, como TEA grave. Portanto, observou-se melhora acentuada dos sintomas no primeiro grupo (dieta Atkins) em comparação ao segundo grupo (dieta GFCF).<sup>31</sup> Os autores apontaram que os indivíduos sob intervenção dietética GFCF apresentaram melhorias significativas em diversos aspectos do desenvolvimento e do comportamento autista, porém não especificaram o método empregado para o controle da ingestão.<sup>29</sup> Quanto aos sintomas gastrointestinais, apenas um estudo apontou melhora significativa, uma vez que os próprios pesquisadores ofereceram os alimentos, a fim de se assegurarem de que realmente seria feita a exclusão do glúten.<sup>21</sup> Apesar de esse estudo ter referido melhora significativa nos sintomas gastrointestinais, vale ressaltar que a duração dessa intervenção foi de apenas seis semanas, a faixa etária da amostra era muito ampla (4 a 16 anos) e a qualidade de evidência foi considerada baixa (C).

Nas pesquisas incluídas na presente revisão<sup>16-18,28</sup> que utilizaram a suplementação de ômega 3 como intervenção para melhora das condições clínicas de crianças e adolescentes com TEA, não foram observadas modificações nos pacientes. Destaca-se que os estudos não apresentaram concordância quanto ao tempo de intervenção, visto que apenas um deles realizou a suplementação por tempo mais prolongado (seis meses).<sup>28</sup> Outro aspecto relevante foi a falta de consenso com relação à dosagem de suplementação de ômega 3 ofertada aos pacientes. Além disso, esses estudos contemplaram amostras reduzidas e apresentaram carência de populações homogêneas, aspectos ressaltados também por outra revisão.<sup>34</sup>

Foram identificados três artigos<sup>9,22,30</sup> que realizaram intervenções ligadas à suplementação de micronutrientes com a finalidade de melhorar o quadro clínico do TEA. Um estudo suplementou, por via oral, as vitaminas B6 e C durante três meses, para o grupo intervenção. Contudo, os autores referiram melhora geral dos sintomas gastrointestinais tanto no grupo controle, que

recebia placebo, quanto no grupo intervenção.<sup>9</sup> Outro estudo analisou a suplementação intramuscular de metilcobalamina por oito semanas, e apontou melhora significativa dos sintomas típicos do autismo no grupo suplementado, comparado ao placebo. Vale ressaltar que essa melhora foi verificada em apenas um dos testes realizados.<sup>22</sup> Em outra pesquisa, foi realizada a suplementação oral de vitamina A durante seis meses, notando-se progressos significativos em diversos sintomas clínicos nos pacientes submetidos à intervenção,<sup>30</sup> reforçando mais uma vez a necessidade de um tempo mais prolongado de intervenção, acima de seis meses.

Dietas alternativas foram analisadas por dois autores. Chan et al.<sup>19</sup>, em 2012, propuseram uma dieta oriental diferenciada, submetendo o grupo intervenção a uma redução no consumo de temperos “quentes”, condimentos, carnes e outros alimentos específicos, havendo melhora significativa em diversos sintomas comportamentais típicos do TEA.<sup>19</sup> Em 2013,<sup>15</sup> Al-Ayadhi et al. implementaram uma intervenção na qual o leite de vaca foi substituído pelo leite de camelo, e relataram melhora significativa na comunicação e na cognição nos dois grupos suplementados com leite de camelo, em detrimento do grupo com leite de vaca.<sup>15</sup> Vale ressaltar que as dietas diferenciadas utilizaram alimentos típicos da região em questão, sendo esse um fator limitante tanto pelo custo como pelo hábito alimentar para a replicação dessa conduta em outros países, como o Brasil.

## DISCUSSÃO

A presente revisão identificou as intervenções nutricionais mais frequentemente implementadas no tratamento de crianças e adolescentes com TEA e avaliou a qualidade e a eficácia dessas intervenções, assim como as possíveis limitações presentes na literatura atual sobre o tema.

A utilização de tratamentos alternativos para a melhora dos sintomas do TEA é amplamente divulgada, entretanto poucas evidências apoiam sua eficácia e segurança. As informações da literatura nesse campo são muito limitadas, tanto em quantidade quanto em qualidade. Ainda que a maioria dos estudos relatados nesta revisão tenha encontrado associações positivas entre as intervenções nutricionais e os sintomas do autismo, diversas limitações identificadas no delineamento das pesquisas tornam essas evidências insuficientes.

Uma análise mais crítica de cada estudo permitiria a identificação de diversas limitações, como o tamanho reduzido das amostras; a presença de grupos heterogêneos, que variam em sexo, idade e grau de acometimento do autismo, bem como intervenções com duração variável e geralmente curta, além da falta de comparações pré e pós-intervenção intragrupo. A aplicação de diversos métodos para avaliar os desfechos gera uma ausência de padronização dos estudos, o que também dificulta a validação da eficácia das condutas empregadas.

Outra questão a ser apontada é o risco de viés de confusão presente em alguns artigos, em que as avaliações das variáveis comportamentais e dos efeitos das intervenções foram estabelecidas por meio de relato dos pais, cuidadores e/ou professores, observações essas que podem ser distorcidas ao longo do tempo e influenciadas pelo fato de os indivíduos estarem incluídos em ensaios clínicos abertos. O uso de tratamentos simultâneos ao ensaio clínico pode interferir nos resultados, porém poucos estudos avaliaram a eficácia/influência dessas terapias. Ademais, o efeito placebo pode ter um impacto nos resultados, como foi visto por Bent et al.<sup>18</sup> Nesse estudo, o grupo placebo, após seis semanas de estudo, exibiu melhoras na hiperatividade, segundo a avaliação pelo Autism behavior checklist.<sup>18</sup> Adams et al., em 2004, também encontraram progressos nos sintomas comportamentais e gastrintestinais no grupo placebo.<sup>9</sup>

Um ponto a ser destacado é a falta de consenso sobre as doses dos suplementos a serem administradas aos pacientes com TEA, não sendo possível estabelecer a partir de qual dosagem poderia ocorrer a melhora de sintomas, bem como o tempo de administração do suplemento para a obtenção de resultados favoráveis.

Esses achados estão de acordo com as revisões atuais sobre o tema.<sup>32</sup> Sathe et al., em 2017, revisaram, de modo sistemático, a eficácia de diferentes intervenções nutricionais em indivíduos com Desordens do Espectro Autista e encontraram resultados semelhantes.<sup>32</sup> Outra revisão sistemática investigou os efeitos de dietas sem glúten e/ou sem caseína no tratamento do autismo e identificou uma escassez de evidências com qualidade metodológica que suporte a utilização desse tratamento no TEA.<sup>33</sup>

Apesar dos desfechos encontrados neste estudo, as intervenções aqui descritas são amplamente utilizadas em crianças e adolescentes com TEA por seus familiares — a maioria sem o parecer do clínico —, e tanto os integrantes da família como os cuidadores e as pessoas do mesmo convívio social relatam melhora visível em diversos aspectos relacionados aos sintomas clínicos e comportamentais do transtorno, assim como menor nível de efeitos colaterais, em comparação aos desencadeados pela terapia medicamentosa.<sup>34</sup>

Esta pesquisa não incluiu trabalhos não publicados e apenas estudos comparativos contendo um grupo controle foram contemplados na revisão, o que pode ter restringido e afetado negativamente o número de referências analisadas.

Em síntese, embora alguns autores exponham progressos nos sintomas associados ao autismo em indivíduos com TEA submetidos a intervenções nutricionais, não há evidências científicas suficientes para apoiar seu uso. Portanto, é necessário elaborar estudos com metodologias rigorosas abrangendo os aspectos: período de intervenção superior a seis meses, tamanho da amostra adequado e um conjunto bem ponderado de medidas de avaliação e resultados. Os aspectos citados permitirão uma compreensão apropriada da consistência e da precisão do impacto das formas de intervenção desses transtornos, que têm se tornado uma importante questão de saúde pública.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. DSM-5. Washington (USA): American Psychiatric Association; 2013.
2. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ.* 2012;61:1-19.
3. Silva NI. Relação entre hábito alimentar e a síndrome do espectro autista [master's thesis]. Piracicaba (SP): Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo, Piracicaba; 2011.
4. Rutter M. A etiology of autism: findings and questions. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49:231-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00676.x>
5. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman C, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA.* 2014;311:1770-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
6. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci.* 1979;2:174-7. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(79\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(79)90071-7)
7. Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci.* 2003;6:19-28. <https://doi.org/10.1080/1028415021000042839>
8. Wakefield AJ, Puleston JM, Montgomery SM, Anthony A, O'Leary JJ, Murch SH. The concept of entero-colonic encephalopathy, autism and opioid receptor ligands. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:663-74. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01206.x>



9. Adams JB, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multivitamin mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *J Altern Complement Med.* 2004;10:1033-9. <https://doi.org/10.1089/acm.2004.10.1033>
10. Feucht S, Beth O, Lucas B. Nutrition concerns of children with autism spectrum disorders. *Nutrition Focus.* 2010;25:1-13.
11. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD003498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003498.pub3>
12. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *J Pediatr.* 2004;80 (Suppl.):83-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572004000300011>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação-Geral de Gestão do Conhecimento. Sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 71 p. Livroilus, tab, graf.
14. Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
15. Al-Ayadhi LY, Elamin NE. Camel milk as a potential therapy as an antioxidant in autism spectrum disorder (ASD). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:602834. <https://doi.org/10.1155/2013/602834>
16. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry.* 2007;61:551-3. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.007>
17. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2011;41:545-54. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1078-8>
18. Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi JE, Widjaja F, et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53:658-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.018>
19. Chan AS, Sze SL, Han YM, Cheung M-C. A Chan dietary intervention enhances executive functions and anterior cingulate activity in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Evid-Based Complementary Altern Med.* 2012;11. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/262136>
20. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:413-20. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0079-0>
21. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.* 2016;12:436-42. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>
22. Hendren R, James S, Widjaja F, Lawton B, Rosenblatt A, Bent S. Randomized, placebo-controlled trial of methyl b12 for children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26:774-83. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0159>
23. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Peck R, Morris DD, Wang H, et al. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2016;46:205-20. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>
24. Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. *J Dev Phys Disabil.* 2011;23:213-25. <https://doi.org/10.1007/s10882-010-9217-x>
25. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci.* 2002;5:251-61. <https://doi.org/10.1080/10284150290028945>
26. Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci.* 2015;18:177-85. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000110>
27. Pusponogoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Maladaptive behavior and gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18:230-7. <https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.230>
28. Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, Weaver AL, Matern D, Mellon B, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:715-22. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000260>
29. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 2010;13:87-100. <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>
30. Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Liu X, Liu J, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study. *Brain Res Bull.* 2018;137:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.001>
31. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis.* 2017;32:1935-41. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0088-z>
32. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutrition and dietary interventions for Autism Spectrum Disorder: a systematic review. *Pediatrics.* 2017;139:e2017034. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0346>
33. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, Lancioni G, Rispoli M. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2010;4:328-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.008>
34. Dias EC, Rocha JS, Ferreira GB, Pena GG. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. *Rev Cuidarte.* 2018;9:2059-73. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v9i1.485>