

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Larissa Schmitz
Mariane de Souza Machado

**Evidências da eficácia da dieta livre de glúten e de caseína no transtorno do espectro
autista em crianças e adolescentes: revisão narrativa.**

Florianópolis
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Larissa Schmitz

Mariane de Souza Machado

**Evidências da eficácia da dieta livre de glúten e de caseína no transtorno do espectro
autista em crianças e adolescentes: revisão narrativa.**

Trabalho Conclusão do Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição

Orientadora: Profa. Amanda Bagolin do Nascimento,
Dra.

Florianópolis

2019

Larissa Schmitz
Mariane de Souza Machado

Evidências da eficácia da dieta livre de glúten e de caseína no transtorno do espectro autista em crianças e adolescentes: revisão narrativa.

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição e aprovado em sua forma final pelo Curso de Nutrição.

Florianópolis, 18 de outubro de 2019.

Profa. Maria Cristina Marcon, Dra.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Profa. Amanda Bagolin do Nascimento, Dra.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Amanda Alcaraz da Silva, Dra.
Avaliadora
Universidade do Sul de Santa Catarina

Profa. Ana Carolina Fernandes, Dra.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

Introdução: a dieta sem glúten e sem caseína tornou-se uma alternativa popular no tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Entretanto, evidências que sustentem os benefícios da dieta para os parâmetros cognitivos-comportamentais ainda são limitadas.

Objetivo: revisar sistematicamente a literatura que avalia a efetividade da dieta isenta de glúten e de caseína nos parâmetros cognitivos-comportamentais de portadores de Transtorno do Espectro Autista. **Métodos:** revisão da literatura, nas bases de dados: SCOPUS, SciELO, Cochrane e PubMed, utilizando exclusivamente ensaios clínicos randomizados e controlados,

realizados com crianças e adolescentes, que apresentassem como desfechos parâmetros cognitivos comportamentais e que tenham sido publicados entre 2008 até 2019. Os termos usados para a pesquisa foram: *autism, autistic spectrum disorder, gluten, casein, gluten-free, gluten-free diet, casein-free, casein-free diet*. Para melhor direcionamento da busca de dados foi utilizado o método PICO (população, intervenção, comparação e desfecho). **Resultado:**

foram incluídos cinco artigos originais, randomizados, controlados por placebo. Identificou-se o uso de dez diferentes instrumentos para avaliar a melhora dos parâmetros cognitivos-comportamentais. Nenhum dos ensaios clínicos foi capaz de estabelecer associações entre a dieta sem glúten e sem caseína e a melhora nos parâmetros cognitivos-comportamentais.

Conclusões: os artigos analisados sugerem que não há evidências consistentes para apoiar o uso de uma dieta isenta de glúten e caseína em crianças e adolescentes com TEA. Há necessidade de mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, com amostras maiores, maior tempo de intervenção e envolvendo equipes multidisciplinares.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, glúten, caseína, nutrição, dieta sem glúten, dieta sem caseína, autismo, capacidade cognitiva.

ABSTRACT

Introduction: the gluten-casein-free diet has become a popular alternative in the treatment of Autistic Spectrum Disorder (ASD), however, evidences that supports the benefits of the diet for the cognitive-behavioral parameters are still limited. **Objective:** systematically review the literature that evaluates the effectiveness of the gluten-casein-free diet on cognitive behavior parameters from patients with ASD. **Methods:** systematic literature review, on SCOPUS, SciElo, Cochrane, and PubMed, using exclusively randomized controlled trials, conducted with children, whose outcome was cognitive behavioral parameters, and published from 2008 to 2019 in the databases. The terms used for the search were: autism, autistic spectrum disorder, gluten, casein, gluten-free, gluten-free diet, casein-free, casein-free diet. To better target the data search, the PICO method (population, intervention, comparison and outcome) was employed. **Results:** five original, randomized, placebo-controlled papers were included. It was identified ten different instruments to assess the improvement of cognitive behavioral parameters. None of the clinical trials were able to establish associations between gluten-casein-free diet and improvement in cognitive-behavioral parameters. **Conclusion:** The papers carefully analyzed in this review suggest that there is no consistent evidence to support the usage of a gluten-casein-free diet in children and adolescents with ASD. More high-quality randomized trials with larger samples and longer intervention time involving multidisciplinary teams are needed.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder, gluten, casein, nutrition, gluten-free diet, casein-free diet, autism.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), ou autismo, é definido como um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e na interação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades com gravidade baseada em deficiências e sintomas presentes quando as demandas sociais excedem as capacidades limitadas [1].

O autismo foi cientificamente descrito pela primeira vez em 1943, em artigo que deu início a uma série de teorias sobre a origem do autismo e suas complicações [2]. Entretanto, a etiologia do TEA ainda permanece pouco esclarecida. Evidências sugerem que há um conjunto de múltiplos genes defeituosos associados a fatores ambientais que desempenham uma ação catalisadora no desenvolvimento da doença. Portanto, acredita-se que o mecanismo envolve fatores genéticos, epigenéticos e ambientais [3].

As manifestações do TEA são bastante heterogêneas e podem interferir no comportamento, na comunicação e no convívio social e acarretar tanto em atraso mental, quanto em desenvolvimento intelectual acima da média [3]. As disfunções e sintomas gastrointestinais são queixas recorrentes entre esses indivíduos. Os sintomas comumente descritos são: refluxo, diarreia crônica, constipação, flatulência excessiva e distensão abdominal [4]. Além dos sintomas impactarem na vida social do indivíduo, também contribuem para situações de estresse para a família, já que é preciso mobilização para se adaptar as suas necessidades [3].

Embora exista uma série de métodos para avaliar o grau de acometimento do transtorno e a gravidade dos sintomas, até o momento não se reconhece um método que seja padrão ouro, o que proporciona um viés na interpretação dos resultados dos distintos estudos que avaliam como desfecho a melhora dos sintomas do TEA [5].

O tratamento é, na maioria das vezes, individualizado e está intimamente relacionado com o grau de acometimento do transtorno, podendo ser dividido em categorias a depender da área de acometimento: comportamental, comunicacional, educacional, entre outros [5]. A Análise Comportamental Aplicada (*Applied Behavioral Analysis – ABA*), por exemplo, é uma terapia utilizada para melhorar os comportamentos relacionados ao TEA [6]. Além das terapias comportamentais recomendadas, pais e profissionais costumam optar por tratamentos alternativos, dentre os quais destacam-se as abordagens nutricionais, como: a suplementação vitamínica, a suplementação de magnésio, a utilização de ácidos graxos e a dieta sem glúten e/ou sem caseína [6].

A dieta sem glúten e sem caseína tornou-se uma alternativa popular, figurando como a abordagem utilizada por cerca da metade dos indivíduos que buscam nas terapias nutricionais um tratamento para o autismo [7]. Acredita-se que a exclusão do glúten e da caseína da dieta seria eficiente, devido à teoria dos peptídeos opióides de origem exógena. Estudos teóricos sugerem que o TEA poderia ser consequência da digestão incompleta de alimentos contendo glúten e caseína, que em excesso no trato gastrointestinal (TGI), passariam para a corrente sanguínea devido a uma disfunção na permeabilidade da membrana intestinal e, através da circulação, atingiriam o sistema nervoso central (SNC), onde se ligariam a neuroreceptores opióides criando uma atividade exacerbada e perturbando uma série de sistemas neurais, o que resultaria na sintomatologia [8].

De modo a investigar essa hipótese, existem na literatura científica alguns estudos que pesquisam a eficácia da dieta livre de glúten e de caseína no tratamento do TEA. Porém, são limitados no que se refere a métodos adequados de investigação, como ensaios clínicos randomizados. Além disso, as amostras costumam ser pequenas, e os protocolos e os desfechos não padronizados [9]. Em síntese, devido à diversidade de estudos e resultados encontrados, não há um consenso sobre a melhor conduta dietoterápica a ser tomada no tratamento do TEA. Assim, cabe fazer uma reunião de evidências para analisar adequadamente os estudos semelhantes e obter um consenso sobre a melhor recomendação.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a efetividade da dieta isenta de glúten e de caseína na melhora de parâmetros cognitivos-comportamentais de portadores de Transtorno do Espectro Autista, utilizando exclusivamente ensaios clínicos randomizados controlados, publicados a partir do ano de 2008 até o presente momento.

MÉTODOS

A busca de dados foi realizada nas bases SCOPUS, SciElo, Cochrane e PubMed no dia 20 de novembro de 2018. Os unitermos foram definidos de acordo com os objetivos da revisão; a partir de descritores da *Medical Subject Headings of U.S. National Library of Medicine (MeSH)*; de Descritores das Ciências da Saúde (DeCS); e de palavras-chave de artigos identificados em busca prévia.

Os unitermos foram separados em dois grupos: grupo 1 - relacionado ao diagnóstico (*autism, autistic spectrum disorder*); grupo 2 - relacionado ao tratamento (*gluten, casein, gluten-free, gluten-free diet, casein-free, casein-free diet*). Dentro de cada grupo, os unitermos foram separados por meio do operador booleano “OR”, que possibilita encontrar artigos que contenham qualquer uma das palavras listadas. Entre os grupos de interesse, as buscas foram feitas utilizando-se o operador booleano “AND”, que possibilita encontrar artigos que contenham palavras dos grupos associados. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ("Gluten-free"[All Fields] OR "Gluten-free diet"[All Fields] OR "Gluten"[All Fields] OR "Casein-free"[All Fields] OR "Casein-free diet"[All Fields] OR "Casein"[All Fields]) AND ("Autism"[All Fields] OR "Autistic Spectrum Disorder"[All Fields]).

Para a seleção dos artigos utilizou-se o acrônimo PICO (*population, intervention, comparison, outcome*), que se referem à população de estudo, à intervenção realizada, ao grupo de comparação e ao desfecho, conforme exposto a seguir [10]:

- População: crianças e adolescentes (de 0 a 18 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de Transtorno do Espectro Autista.
- Intervenções: dieta isenta de glúten e caseína *versus* placebo/nenhum tratamento, dieta sem glúten *versus* placebo/sem tratamento, dieta livre de caseína *versus* placebo/nenhum tratamento, dieta sem glúten *versus* dieta isenta de caseína.
- Comparação: crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de Transtorno do Espectro Autista que estão recebendo dieta padrão, ou sem restrição.
- Desfecho: parâmetros cognitivos-comportamentais.

Como critérios de elegibilidade, foram aceitos ensaios clínicos randomizados controlados, publicados de 2008 até o momento da busca (2018), nos idiomas inglês, português e espanhol.

Utilizou-se como critérios de exclusão artigos que não estavam dentro do período pré-determinado (2008 a 2018); estudos observacionais (transversais, caso-controle e de corte), revisões sistemáticas, capítulos de livros, resumos, cartas ao editor, indisponibilidade de acesso ao artigo completo; estudos que utilizavam dados clínicos secundários; estudos que

não adotavam exclusivamente intervenção livre de glúten e caseína para não haver fator de confundimento e artigos que utilizavam como público alvo de intervenção recém-nascidos, adultos e idosos. Estudos nos quais os desfechos não eram parâmetros cognitivos-comportamentais também foram excluídos.

As buscas nas distintas bases de dados foram realizadas, no mesmo dia, por três revisores (ABN, LS, MSM). Inicialmente os artigos duplicados foram excluídos. Dois revisores (LS, MSM) realizaram a leitura dos títulos e, posteriormente, dos resumos dos artigos a fim de excluir aqueles que não estavam em consonância com os objetivos da presente pesquisa. As inconsistências foram discutidas com um terceiro revisor (ABN).

Após a leitura dos resumos houve a compilação dos artigos selecionados entre os revisores, produzindo assim uma única lista de títulos. Após a sua definição cada revisor leu os artigos escolhidos por completo selecionando-os conforme os critérios de inclusão pré-determinados.

Os dados foram extraídos dos estudos elegíveis a partir de uma tabela (Tabela 1) padronizada por dois revisores (LS, MSM). Os seguintes dados foram extraídos: autor, país, ano, tipo de ensaio clínico, população (idade e método para diagnóstico de TEA), tamanho da amostra, tipo de intervenção, duração do estudo, desfechos e resultados.

RESULTADOS

Após as buscas nas distintas bases de dados foram identificados 5.992 artigos. Os artigos duplicados (n = 4.562) foram excluídos pelos revisores e em seguida foi conduzida a leitura dos títulos dos artigos restantes (n = 1.430). Desses, foram selecionados 60 artigos para a leitura dos resumos, a fim de excluir aqueles que não estavam em consonância com os objetivos da presente pesquisa. Após a leitura dos resumos, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos para leitura na íntegra.

Finalmente, foram incluídos na presente revisão cinco artigos originais, randomizados, controlados por placebo e publicados entre os anos de 2008 a 2018, que tinham como população alvo crianças e adolescentes com TEA. A Figura 1 apresenta o processo de identificação dos ensaios elegíveis e a Tabela 1 resume as características de cada ensaio clínico randomizado incluído.

Figura 1 - Fluxograma utilizado para seleção dos estudos.

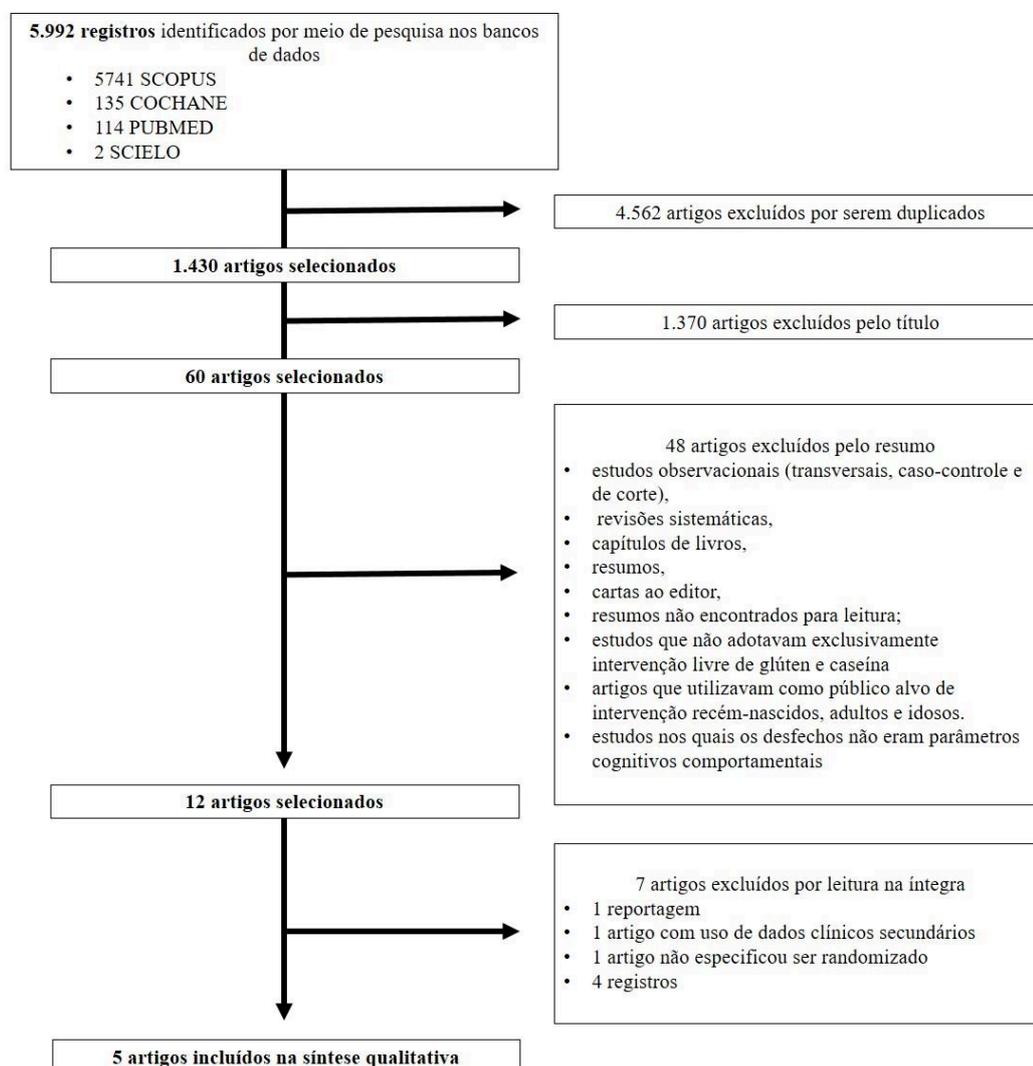


Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.

Autor	País e ano	Tipo de ensaio clínico	População	Intervenção (tamanho do grupo)	Controle (tamanho do grupo)	Duração da intervenção	Desfechos	Resultados
Navarro et al. [11]	USA, 2015	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	4–7 anos, TEA ^a (DSM-IV-TR ^b , ADI-R ^c e ADOS ^d)	Dieta SGSC ^e + suplementação diária de glúten em pó (0,5g/kg) e leite em pó sem gordura (0,5g/kg) (n=6)	Dieta SGSC ^e + suplementação diária de farinha de arroz integral (1 g/kg) (n=6)	4 semanas	ABC ^f , CBCL ^g , CPRS-R ^h , SCQ ⁱ , sintomas GI ^j , permeabilidade intestinal (a proporção de lactose / manitol na urina)	Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação a permeabilidade intestinal e aos parâmetros comportamentais
Ghalichi et al.[12]	Irã, 2016	Randomizado	4–16 anos, TEA ^a (ADI-R ^c)	Dieta sem glúten (DSG) (n=38)	Dieta regular (DR) (n=38)	6 semanas	GARS ^o , questionário ROME III	Os resultados apoiam o uso da dieta sem gluten.
Johnson et al. [13]	USA, 2011	Randomizado	3–5 anos, TEA ^a (DSM-IV ⁿ e ADOS ^d)	Dieta SGSC ^e (n=8)	Dieta regular (n=14)	3 meses	Escalas Mullen de Aprendizagem Precoce (medem o desenvolvimento intelectual, não os sintomas de TEA), CBCL ^g , Medida de observação direta do comportamento, sintomas GI ^j , estado nutricional, efeitos colaterais	Os autores não recomendam o uso da dieta SGSC.
Puspongoro et al.[14]	Indonésia, 2015	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	4–7 anos, TEA ^a comportamento desadaptativo grave, nível anormal de I-FABP ^k na urina (DSM-IV-TR ^b)	Dieta SGSC ^e + suplementação diária de glúten (11g) e caseína (12g) na forma de 6 biscoitos. (n=38)	Dieta SGSC ^e + suplementação diária de 30g de farinha de arroz na forma de 6 biscoitos. (n=36)	7 dias	AWPC-score ^l , subteste do PDDBI ^m , sintomas GI ^j , I-FABP ^k urinário	A intervenção com dieta SGSC não foi associada ao aumento do comportamento desaptativo.

Hyman et al. [15]	USA, 2016	Estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo	3–5 anos, TEA ^a (ADI-R ^c , ADOS ^d , Escalas Mullen de Aprendizagem Precoce, VABS ^f)	<p><i>Fase de implementação:</i> Dieta SGSC^e por 2 semanas, mantiveram por pelo menos mais quatro semanas com monitoramento nutricional semanal e, em seguida, reavaliaram o estado comportamental e nutricional. As crianças mantiveram uma dieta SGSC^e por mais 4 semanas além da linha de base de 2 semanas antes de entrar na fase de desafio.</p> <p><i>Fase de desafio:</i> Usou-se um design controlado por placebo, duplo-cego, para fornecer desafios alimentares semanais. Os desafios ocorreram uma vez por semana, durante 12 semanas, em um dia e horário padrão determinados pelo cronograma de terapia da criança.</p> <p><i>Fase de manutenção:</i> Depois de todos os 12 desafios, as crianças permaneceram no estudo por mais 12 semanas. As famílias eram livres para manter, modificar ou abandonar a dieta da SGSC^e nesta fase. No final deste período, avaliou-se o estado comportamental e nutricional da criança. (n = 14)</p>	Até 30 semanas	Escala de Bristol; sono; atividade e atenção; comportamentos motores e sensoriais; relacionamento social; relações afetuosas; resposta sensorial; linguagem.	Os resultados evidenciam que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada em qualquer teste.
----------------------	-----------	---	--	---	----------------	--	---

^a Transtorno do espectro autista

^b Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV—text revision - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais-IV- revisão de texto

^c Autism diagnostic interview-revised - Entrevista sobre diagnóstico de autismo - revisada

^d Autism diagnostic observation schedule - Programação de observação de diagnóstico de autismo

^e Dieta sem glúten e sem caseína

^f Aberrant behavior checklist – Escala de comportamento aberrante

^g Child behavior checklist - Escala de comportamento infantil

^h Conners parent rating scale-revised - Escala de Conners para Pais Revisada

ⁱ Social communication questionnaire - Questionário de comunicação social

^j Gastrointestinal

^k Intestinal fatty acids binding protein - Proteína de ligação de ácidos graxos intestinais

^l The approach withdrawal problems composite - subteste de Problemas Compostos de Abordagem-Retirada

^m Pervasive developmental disorder behavior inventory - Inventário do Comportamento do Transtorno Invasivo do Desenvolvimento

ⁿ Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais-IV

^o Gilliam autism rating scale - Escala de classificação de autismo de Gilliam

^p Vineland adaptive behavior scale - Escala de comportamento adaptativo de Vineland

Dentre os cinco artigos selecionados, dois deles apresentavam como público alvo crianças na faixa etária de três a cinco anos de idade [13,15]; dois investigaram crianças de quatro a sete anos de idade [11,14]; e somente um dos artigos realizou intervenção com crianças e adolescentes de quatro a dezesseis anos de idade [12]. Três dos estudos foram realizados nos Estados Unidos da América [11,13,15], um no Irã [12] e um na Indonésia [14].

Identificou-se que nos 5 estudos foram utilizados dez diferentes tipos de instrumentos para avaliação dos desfechos cognitivos-comportamentais. Portanto, dada a diversidade de variáveis, comparações diretas entre os resultados dos diferentes estudos tornaram-se inviáveis.

Nos Estados Unidos da América, Navarro et al. (2015) [11] buscaram explorar a relação entre permeabilidade intestinal e mudanças comportamentais em 12 crianças, com idades entre quatro a sete anos, diagnosticadas com TEA, e submetidas a duas condições dietéticas distintas: dieta sem glúten e sem laticínios (GD-) e dieta contendo glúten e laticínios (GD+). O diagnóstico de autismo foi confirmado em cada criança utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-IV - revisão de texto (*Diagnostic and Statistical Manual-IV - Text Revision – DSM-IV-TR*), da Entrevista de Diagnóstico de Autismo (*Autism Diagnostic Interview – ADI-R*), e do Cronograma de Observação para Diagnóstico do Autismo (*Autism Diagnostic Observation Schedule – ADOS*). Além disso, os autores levaram em consideração a entrevista e a observação clínica dos participantes e a revisão de seus registros [11].

As crianças foram randomizadas em dois grupos, intervenção e controle, com seis crianças em cada grupo. Ambos os grupos passaram por um período de duas semanas de *wash-out*, em que receberam uma dieta livre de glúten e laticínios. Após este período o grupo de intervenção recebeu suplementação diária de glúten em pó (0,5 g/kg) e leite em pó sem

gordura (0,5 g/kg) e o grupo controle recebeu suplementação diária de farinha de arroz integral (1 g/kg) [11].

A intervenção durou quatro semanas, após este período foram aplicadas ferramentas para avaliação dos sintomas comportamentais e gastrointestinais dos participantes, foram elas: Escala de Comportamento Aberrante (*Aberrant Behavior Checklist – ABC*), Escala de Comportamento Infantil (*Child Behavior Checklist – CBCL*), Escala de Conners para Pais Revisada (*Conners Parent Rating Scale-Revised – CPRS-R*), Questionário de Comunicação Social (*Social Communication Questionnaire – SCQ*), sintomas gastrointestinais e permeabilidade intestinal (proporção de lactose / manitol na urina). Os autores apontam que não houve qualquer diferença significativa entre os dois grupos, no que diz respeito à permeabilidade intestinal, tampouco em relação aos parâmetros comportamentais. Os resultados do estudo fornecem algumas evidências de que o efeito da dieta contendo glúten e leite não é tão relevante como alguns acreditam. Os pontos fortes deste estudo são seu desenho prospectivo, duplo-cego e randomizado. No entanto, os resultados devem ser interpretados no contexto de suas limitações (centro único e pequeno tamanho amostral) [11].

No ensaio clínico randomizado de Galichi et al. (2016) [12], conduzido no Irã, com 76 crianças com idades entre 4 e 16 anos diagnosticadas com TEA pela *ADI-R*, os participantes foram divididos em dois grupos: grupo dieta sem glúten (DSG) (n = 38) e grupo dieta regular (DR) (n = 38). A intervenção teve duração de 6 semanas e no início e no final da intervenção, foram preenchidos o questionário *ROME III* para avaliação dos sintomas gastrointestinais e o questionário *Gilliam Autism Rating Scale 2 (GARS-2)* para avaliação das propriedades psicométricas [12].

Segundo o questionário *ROME III*, 54% das crianças apresentavam anormalidades gastrointestinais antes da intervenção, sendo 55,3% do grupo DSG e 52,6% do grupo DR. O teste *t* pareado revelou uma diminuição significativa (57,56%) no escore médio dos sintomas gastrointestinais para o grupo DSG ($p < 0,001$) após as 6 semanas de intervenção. Os participantes desse grupo reduziram significativamente ($p < 0,05$) o quadro de constipação, distensão abdominal e dor no estômago. Entre os participantes do grupo DR, não foram verificadas diferenças significativas antes e após o período de acompanhamento [12].

Em contraste com os sintomas gastrointestinais, fatores comportamentais, como comportamentos autistas (5,32%), comportamentos estereotipados (18,97%), comunicação (3,45%) e interação social (9,15%) tiveram pequenas melhorias no grupo DSG. Diferenças significativas nos comportamentos estereotipados, comunicação e interação social antes e

depois da intervenção foram identificadas no grupo DSG ($p < 0,05$), sem que fossem identificadas alterações no grupo DR ($p > 0,05$) [12].

Apesar dos resultados promissores em relação aos benefícios da dieta nos parâmetros comportamentais, o estudo apresenta algumas limitações, com destaque para o fato de os pais dos pacientes não terem sido cegados para a intervenção, o que pode ter influenciado nas respostas aos questionários sobre sintomas do TGI e *Gilliam Autism Rating Scale*. Além disso, o pequeno tamanho da amostra, a heterogeneidade da idade dos pacientes e a curta duração da intervenção também são limitações que precisam ser consideradas. Os autores salientam que o TEA tem uma natureza espectral heterogênea e que parece improvável que todos se beneficiem da dieta livre de glúten. Os resultados apoiam o uso da dieta isenta de glúten no tratamento de algumas crianças com TEA e enfatizam a importância de mais pesquisas sobre os fatores biológicos e dietéticos, otimizando e atenuando a dieta no tratamento dessas crianças [12].

Johnson et al. (2011), nos Estados Unidos da América, [13] contaram em seu estudo com a participação de 22 crianças com idade de três a cinco anos diagnosticadas com TEA com base no *DSM-IV* e no *ADOS*. As crianças foram divididas em dois grupos, sendo que oito crianças foram alocadas aleatoriamente à condição de dieta sem glúten e sem caseína (SGSC) e quatorze alocadas à dieta regular. A intervenção durou três meses e após este período foram aplicadas ferramentas para avaliação do desenvolvimento e sintomas comportamentais dos participantes como as Escalas Mullen de Aprendizagem Precoce e *CBCL*, respectivamente [13].

A única área em que foram observados ganhos para o grupo SGSC foi na subescala de linguagem receptiva, porém sem significância estatística ($p = 0,061$). Por outro lado, o grupo placebo obteve ganhos em todas as subescalas de Mullen, com uma melhora estatisticamente significativa ($p = 0,005$) sobre o grupo SGSC na subescala de recepção visual. Já nos resultados das medidas comportamentais segundo a *CBCL* as únicas melhorias foram observadas na agressão ($p = 0,046$) e nas subescalas de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) ($p = 0,043$), nas quais os pacientes em dieta SGSC apresentaram diminuição dos escores médios no seguimento de 3 meses. Além disso, o grupo dieta regular demonstrou maior melhora no “fator afastado” ($p = 0,040$). Ambos os grupos evidenciaram uma ligeira diminuição na frequência de vocalizações e comparecimento entre as avaliações iniciais e de acompanhamento [13].

Com base nos resultados, os autores não recomendam o uso da dieta SGSC para a atenuação dos sintomas comportamentais ou para as melhorias no desenvolvimento de

crianças com transtornos do espectro do autismo. O número pequeno de participantes neste estudo apresenta a limitação mais significativa. Além disso, o estudo foi cego em apenas uma das medidas, e não duplo-cego com placebo [13].

O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado de Pusponero et al. (2015) [14], realizado na Indonésia, teve duração de 7 dias e contou com a participação de 74 crianças de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de autismo confirmado *DSM-IV-TR*. Os participantes foram alocados em dois grupos: 38 crianças ficaram no grupo de intervenção e 36 no grupo controle. Como 12 indivíduos abandonaram cada um dos grupos, 24 indivíduos permaneceram no grupo experimental e 26 indivíduos no grupo controle. O grupo de intervenção recebeu dieta SGSC e suplementação diária de glúten (11 g) e caseína (12 g) na forma de 6 biscoitos. Já o grupo controle recebeu dieta SGSC e suplementação diária de 30 g de farinha de arroz na forma de 3 biscoitos [14].

O grau de comportamento desadaptativo, o índice de gravidade dos sintomas gastrointestinais (GSSI) e a excreção de proteína de ligação de ácidos graxos intestinais (*Intestinal Fatty Acids Binding Protein – I-FABP*) urinária, um marcador de dano dos enterócitos, foram medidos antes e após a intervenção. O grau de comportamento desadaptativo foi avaliado usando o subteste de Problemas Compostos de Abordagem-Retirada (*Approach Withdrawal Problems Composite – AWPC*) do Inventário do Comportamento do Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (*Pervasive Developmental Disorder Behavior Inventory – PDDBI*) [14].

Em ambos os grupos a média do escore *t* de *AWPC* diminuiu significativamente após a suplementação: no grupo de intervenção foi 56,95 antes e 39,38 após a suplementação ($p < 0,001$), e no grupo controle 57,08 antes e 39,63 após ($p < 0,001$). A mudança no grau de comportamento desadaptativo não foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p = 0,971$) [14].

A mediana da *I-FABP* não se modificou significativamente antes e após a suplementação, tanto no grupo controle (155,32 *versus* 21149, $p = 0,123$) quanto no grupo intervenção (148,95 *versus* 135,39, $p = 0,689$). No entanto, a *I-FABP* mostrou uma tendência crescente no grupo controle e uma tendência decrescente no grupo de intervenção. Não houve diferença significativa nas alterações da *I-FABP* urinária entre os dois grupos ($p = 0,416$). Quanto ao GSSI, no início do estudo todos os indivíduos apresentaram valor igual a zero. No grupo controle não houve diferença significativa antes e após a suplementação ($p = 0,102$), enquanto no grupo intervenção houve um aumento significativo no GSSI ($p = 0,027$). Entretanto, a diferença entre os dois grupos não foi significativa ($p = 0,067$) [14].

De acordo com os achados do estudo, o curto período de intervenção com glúten-caseína não foi associada ao aumento do comportamento desadaptativo ou à excreção urinária de *I-FABP* em crianças com TEA com comportamento mal adaptativo grave, embora possa causar aumento dos sintomas gastrointestinais. Os autores sugerem que estudos futuros devem incorporar um período de observação mais longo e levar em consideração fatores externos, como o efeito de outras terapias recebidas pela criança [14].

O estudo de Hyman et al. (2016) [15], realizado nos Estados Unidos da América, teve a participação de 14 crianças de 3 a 5 anos de idade com diagnóstico de TEA confirmado pela *ADI-R* e *ADOS*. Foram avaliados a capacidade cognitiva com as Escalas de Mullen e a capacidade adaptativa com a escala de comportamento adaptativo de Vineland (*Vineland Adaptive Behavior Scale – VABS*). O estudo incluiu três fases: implementação, desafio e manutenção. A fase de desafio consistiu em um ensaio duplo-cego, controlado por placebo. As três fases duraram um total de 30 semanas [15].

Na fase de implementação foi iniciada a dieta SGSC por 2 semanas com monitoramento nutricional semanal. O nutricionista realizou visita à casa da família usando materiais didáticos escritos e instruções para explicar a dieta. Além disso, foi feita uma revisão com os pais sobre rótulos de alimentos, orientação sobre o tamanho das porções, planejamento das refeições e lanches conforme preferências dietéticas da criança, sugestões sobre produtos alimentares e explicação de como preencher o recordatório de 24 horas de alimentos e bebidas consumidas pela criança. As famílias foram aconselhadas a remover produtos contendo caseína na primeira semana e, em seguida, remover produtos contendo glúten na segunda semana, porém a maioria das famílias fez ambas as alterações simultaneamente. Antes de entrar na fase de desafio as crianças mantiveram uma dieta SGSC por mais 4 semanas além das 2 semanas iniciais (totalizando 6 semanas) [15].

Na fase de desafio foi utilizado um design controlado por placebo, duplo-cego, para fornecer desafios dietéticos semanais. Os desafios alimentares foram entregues na forma de um lanche desenvolvido individualmente para cada criança. Havia quatro tipos de desafios: alimentos que continham apenas glúten, apenas caseína, tanto glúten quanto caseína, ou nenhum (placebo). Lanches com glúten continham 20 g de farinha de trigo, enquanto lanches sem glúten continham 20 g de farinha de arroz ou tapioca. Os lanches com caseína continham 22 g de leite de vaca em pó, o equivalente a uma xícara de leite reconstituído, e os lanches sem caseína continham leite de soja. Os desafios ocorreram uma vez por semana, durante 12 semanas, em um dia e horário padrão determinados pelo cronograma de terapia da criança. Foram administrados de maneira randomizada em ordem não balanceada. O comportamento

da criança foi observado pelo assistente de pesquisa, pelos pais e pelo terapeuta da *ABA* no dia anterior ao desafio, no dia do desafio (antes e depois da entrega do desafio) e 24 horas após o desafio [15].

Depois que todos os 12 desafios foram concluídos, as crianças permaneceram no estudo por 12 semanas adicionais, na fase de manutenção. As famílias eram livres para manter, modificar ou abandonar a dieta SGSC nesta fase. Ao final desse período, reavaliou-se o estado comportamental e nutricional de cada criança. Foram coletadas medidas de desfecho em três domínios: funcionamento fisiológico, distúrbios comportamentais (não específicos para TEA) e comportamentos associados a TEA [15].

A frequência e consistência das fezes foram registradas pelos pais usando a escala de fezes de Bristol. O registro do sono foi realizado em diários de sono durante a fase de implementação e desafio e incluíam o horário em que a criança dormia, o despertar, o tempo e a duração de todas as noites de vigília [15].

A atividade e a atenção foram mensuradas pela Escala de Classificação Abreviada de Conners, que lista 10 comportamentos relacionados à desatenção, excesso de atividade e impulsividade. Os comportamentos associados ao TEA foram medidos a partir das Escalas de Avaliação da Vida Real de Ritvo-Freeman, sendo eles comportamentos motores e sensoriais, relacionamento social, relações afetuosas, resposta sensorial e linguagem [15].

Os resultados sugerem que, embora algumas alterações nas médias das variáveis tenham sido identificadas, elas ocorreram tanto nos desafios (dieta sem glúten e sem caseína; dieta sem glúten; dieta sem caseína), quanto no placebo. Ademais, os resultados evidenciam que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada em qualquer teste (sono, Escala de Bristol, Escala de Classificação Abreviada de Conners, Ritvo-Freeman), em nenhum momento ($p < 0,05$) [15].

Em suma, os achados não detectaram os benefícios da dieta sem glúten e sem caseína nos mensuramentos da função fisiológica, distúrbios comportamentais (interrupção e hiperatividade do sono), ou comportamentos relacionados ao TEA. Os autores destacam que o tamanho amostral pequeno limita a interpretação dos achados. Além disso, apenas 14 dos 22 participantes inscritos e suas famílias implementaram com sucesso a dieta e coletaram dados, mesmo com orientação profissional frequente da equipe do estudo [15].

DISCUSSÃO

Apesar da popularidade da dieta sem glúten e sem caseína, especialmente entre as famílias de crianças com TEA [13], as análises realizadas neste estudo apontam que em nenhum dos cinco ensaios clínicos randomizados controlados foram identificadas evidências de que seguir uma dieta livre de glúten e de caseína promova benefícios substanciais para o gerenciamento dos sintomas de TEA em crianças e adolescentes. Nos estudos avaliados, a intervenção dietética não promoveu diferenças estatisticamente significativas nos principais parâmetros cognitivos comportamentais do espectro do autismo entre os grupos, conforme medido por escalas padronizadas nos diferentes estudos.

As hipóteses que sustentam o uso da dieta livre de glúten e caseína partem do pressuposto que peptídeos de glúten e caseína criam atividade excessiva de opioides no cérebro e no fluido espinal cerebral em indivíduos com TEA [16]. Ademais, alguns pesquisadores sugerem que peptídeos de glúten e caseína apresentariam efeitos adversos sobre a atenção, maturação cerebral, interações sociais e aprendizado. Estes peptídeos, em tese, ligam-se a receptores de opiáceos e, ao modular os níveis de opiáceos no cérebro, comprometem o sistema nervoso central, uma teoria conhecida como "excesso de peptídeo opioide". De acordo com a teoria, altos níveis de produção de opióides desempenham um papel ativo na etiologia para o desenvolvimento de TEA. Assim, argumenta-se que a remoção de produtos alimentícios que contenham glúten e caseína das dietas de crianças com TEA eliminaria os peptídeos no sistema digestivo e removeria a ameaça de níveis de opioides em excesso [16].

A respeito da teoria opioide, Brouns, Buul e Shewry (2013) [17], argumentam que as proteínas do glúten são classicamente divididas em gliadinas e gluteninas. A digestão incompleta da gliadina apresenta um peptídeo chamado gliadorfina, que, em testes com ratos, quando na forma intacta, demonstrou capacidade opioide. No entanto, a gliadorfina consiste na ligação de sete aminoácidos (Tir-Pro-Gln-Pro-Gln-Pro-Phe) e, portanto, não pode ser absorvida intacta pelo intestino humano, pois o transportador de peptídeos intestinais, o PepT1 transporta apenas di- e tripeptídeos. Ademais, até o momento, não se conhece um transportador para peptídeos com cadeias longas. Dessa forma, a gliadorfina não poderia estar presente no sistema circulatório humano, logo não teria potencial para provocar efeitos no sistema nervoso central.

Considerando a falta de evidências para os benefícios da remoção demonstrada nos artigos analisados, faz-se necessário chamar a atenção para os possíveis malefícios da exclusão dos alimentos fontes de glúten e caseína da dieta. Muitas crianças com TEA

possuem seletividade alimentar, com aversão sensorial a certos tipos e texturas de alimentos [18]. A remoção do glúten e da caseína de dietas já restritas, potencialmente, limitaria ainda mais a variedade de alimentos que essas crianças poderiam ingerir, representando um impacto negativo substancial em sua alimentação e nutrição. A remoção de glúten pode reduzir a ingestão de produtos de grãos fortificados, vitaminas B e fibras. Já a remoção de produtos lácteos pode levar à ingestão inadequada de proteínas, cálcio e outras vitaminas essenciais na dieta e há evidências preliminares de que uma dieta livre de glúten e caseína pode estar associada a uma diminuição da densidade óssea [18-21].

Ohlund et al. (2010) [22] avaliaram a ingestão alimentar de crianças e adolescentes com doença celíaca seguindo uma dieta livre de glúten e verificaram que os participantes seguiam as mesmas tendências alimentares que crianças não celíacas, em uma dieta normal, ou seja, alta ingestão de gordura saturada e sacarose e baixa ingestão de fibra alimentar, vitamina D e magnésio em comparação com as recomendações. No entanto, crianças e adolescentes em dieta livre de glúten ingerem ainda mais gordura saturada e sacarose e menos fibras alimentares do que crianças saudáveis em uma dieta normal.

A presente revisão analisou exclusivamente ensaios clínicos randomizados, que são considerados como padrão de excelência em estudos que avaliam o efeito de uma intervenção no curso de uma situação clínica. Os estudos randomizados permitem eliminar diversos vieses, pois os grupos intervenção e controle são alocados usando técnicas aleatórias [23]. As revisões sistemáticas são estudos secundários que dependem de estudos primários com qualidade para derivarem inferências. Assim, os ensaios clínicos randomizados têm grande importância como fonte de evidências também para as revisões sistemáticas [24].

Algumas limitações metodológicas que podem comprometer a interpretação dos resultados e/ou a comparação entre os estudos foram observadas nos ensaios clínicos analisados nesta revisão, incluindo: cegamento simples, pequenos tamanhos de amostra, falta de cálculo de amostra em todos os ensaios, diferentes critérios para o diagnóstico de TEA e diferentes instrumentos para análise dos desfechos. Ademais, a falta de categorização dos graus de autismo dos indivíduos participantes das pesquisas pode levar às diferentes respostas apresentadas por indivíduos sob a mesma intervenção ou análise [25].

Uma limitação adicional foi que os estudos incluídos diferiram nos métodos de diagnóstico para TEA como: *DSM-IV-TR*, *ADI-R* e *ADOS*. Assim, os participantes podem ter diferido no nível das principais características do autismo e no nível cognitivo. Além disso, foi observada grande variedade de instrumentos para avaliar as mudanças cognitivo-comportamentais como: *ABC*, *CBCL*, *SQC*, *GARS-2*, Escalas de Mullen, escala de

comportamento adaptativo de Vineland, escala de classificação abreviada de Conners e escalas de avaliação da vida real de Ritvo-Freeman. Existem muitos testes e escalas diferentes com essa finalidade, o que gera falta de padronização entre os estudos devido à ausência de um padrão ouro, inviabilizando a comparação dos resultados entre os estudos.

A variabilidade nos períodos de intervenção – de uma semana [14] até trinta semanas [15], e a determinação de qual seria o tempo mínimo ideal para que a dieta seja capaz de demonstrar alterações nos parâmetros analisados também são fatores que merecem atenção. Pesquisadores sugerem que uma dieta sem glúten e sem caseína deve ser implementada por pelo menos 6 meses para avaliar a resposta cognitiva a essa dieta [26]. Além disso, para testes psicométricos validados, para detectar alterações relevantes no desempenho de crianças com TEA, o período de observação deve durar pelo menos 4 meses [27]. Levando em consideração essas recomendações, apenas o estudo de Hyman et al. (2016) [15] teria potencial para identificar se, de fato, a dieta exerce efeito sobre os parâmetros cognitivos comportamentais de crianças com TEA, hipótese que foi refutada pelos autores.

A avaliação da dieta por um nutricionista treinado é considerada o melhor método para avaliar a adesão à dieta [28]. No entanto, isso não foi feito sistematicamente na maioria dos estudos incluídos. Sugere-se que em pesquisas futuras, envolvendo portadores do TEA, sejam categorizados os graus de autismo, e analisados possíveis vieses, como uso de medicamentos, terapias psicológicas por partes dos indivíduos incluídos no estudo e com a orientação de um profissional nutricionista para avaliar a dieta.

CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura quanto a efetividade da dieta isenta de glúten e de caseína em crianças com Transtorno do Espectro Autista. Os artigos analisados na presente revisão sugerem que não há evidências consistentes para apoiar o uso de uma dieta isenta de glúten e caseína em crianças e adolescentes com TEA. A exclusão de alimentos que contenham glúten e caseína da alimentação sem evidências científicas suficientes que comprovem o seu benefício tornam a dieta incerta, pois proporciona ao paciente uma alimentação mais restritiva, podendo levar à deficiências nutricionais e ao aumento da seletividade alimentar, comportamento este comumente observado em indivíduos com TEA.

É necessário cuidado ao interpretar as evidências atuais, pois estas são limitadas. Ensaio clínico randomizado de alta qualidade, com amostras maiores, maior tempo de intervenção e envolvendo equipes multidisciplinares ainda são necessários para esclarecer melhor os potenciais efeitos de seguir uma dieta isenta de glúten e caseína sobre os parâmetros cognitivos-comportamentais em crianças com TEA.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Autism spectrum disorder**. In: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5. ed. Arlington, 2013.
2. KANNER, L. (1997/1943) Os distúrbios autísticos do contato afetivo. In Rocha, P.S. (org.) *Autismos*. S. Paulo: Editora Escuta.
3. DIAS, Ebiene Chaves et al. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. **Revista Cuidarte**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.2059-2073, 1 jan. 2018. Universidad de Santander - UDES. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v9i1.485>.
4. SILVA, Nádya Isaac da. **Relação entre hábito alimentar e síndrome do espectro autista**. 2011. 132 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Piracicaba, 2011.
5. VAZ, Carolina Suemi Yabiku et al. Dieta sem glúten e sem caseína no Transtorno do Espectro Autista. **Cuidarte Enferm**, Brasil, v. 9, n. 1, p.92-98, jan. 2015.
6. HARRINGTON, J. W.; ALLEN, K.. The Clinician's Guide to Autism. *Pediatrics In Review*, [s.l.], v. 35, n. 2, p.62-78, 31 jan. 2014. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/pir.35-2-62>.
7. PERRIN, James M. et al. Complementary and Alternative Medicine Use in a Large Pediatric Autism Sample. **Pediatrics**, [s.l.], v. 130, n. 2, p.77-82, nov. 2012. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0900e>.
8. WHITELEY, Paul et al. A Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings. **Autism**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.45-65, mar. 1999. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1362361399003001005>.
9. LERNER, Benjamin A.; GREEN, Peter H. R.; LEBWOHL, Benjamin. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease—Worthwhile or Not?.

Digestive Diseases And Sciences, [s.l.], v. 64, n. 7, p.1740-1747, 17 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05663-x>.

10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas:** elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: editora do Ministério da Saúde, 2012. 92 p.

11. NAVARRO, Fernando et al. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? **Nutritional Neuroscience**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.177-185, 12 fev. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1179/1476830514y.0000000110>.

12. GHALICHI, Faezeh et al. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. **World Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.436-442, 10 jun. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>.

13. JOHNSON, Cynthia R. et al. Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. **Journal Of Developmental And Physical Disabilities**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.213-225, 9 out. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10882-010-9217-x>.

14. PUSPONEGORO, Hardiono D. et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. **Acta Paediatrica**, [s.l.], v. 104, n. 11, p.500-505, 30 ago. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13108>.

15. HYMAN, Susan L. et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.205-220, 5 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>.

16. MILLWARD, Claire et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-24, 23 abr. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003498.pub3>.

17. BROUNS, Fred J.p.h.; VAN BUUL, Vincent J.; SHEWRY, Peter R.. Does wheat make us fat and sick? **Journal Of Cereal Science**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.209-215, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcs.2013.06.002>.
18. MCELHANON, B. O. et al. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. **Pediatrics**, [s.l.], v. 133, n. 5, p.872-883, 28 abr. 2014. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3995>.
19. HYMAN, Susan L. et al. Nutrient Intake From Food in Children With Autism. **Pediatrics**, [s.l.], v. 130, n. 2, p.145-153, nov. 2012. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-09001>.
20. BRUDNAK, Mark A. et al. Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders – Is it worth another look? **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 58, n. 5, p.422-428, maio 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1054/mehy.2001.1513>.
21. HEDIGER, Mary L. et al. Reduced Bone Cortical Thickness in Boys with Autism or Autism Spectrum Disorder. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [s.l.], v. 38, n. 5, p.848-856, 19 set. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-007-0453-6>.
22. ÖHLUND, K. et al. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. **Journal Of Human Nutrition And Dietetics**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.294-300, 7 maio 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277x.2010.01060.x>.
23. PORTELA, Margareth Crisóstomo et al. How to study improvement interventions: a brief overview of possible study types. **Bmj Quality & Safety**, [s.l.], v. 24, n. 5, p.325-336, 25 mar. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2014-003620>.
24. HIGGINS, Julian Pt; GREEN, Sally. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**: Cochrane Book Series. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2008.

25. CUPERTINO, Marli do Carmo et al. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro. **Abcs Health Sciences**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.120-130, 30 ago. 2019. NEPAS. <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v44i2.1167>.
26. KNIVSBERG, Ann-mari et al. Autistic Syndromes and Diet: a follow-up study. **Scandinavian Journal Of Educational Research**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.223-236, set. 1995. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/0031383950390304>.
27. LORD, Catherine et al. Challenges in Evaluating Psychosocial Interventions for Autistic Spectrum Disorders. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.695-708, dez. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-005-0017-6>.
28. SEE, Jacalyn; MURRAY, Joseph A.. Gluten-Free Diet: The Medical and Nutrition Management of Celiac Disease. **Nutrition In Clinical Practice**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.1-15, fev. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/011542650602100101>.