

DIETA SEM GLÚTEN E CASEÍNA NO AUTISMO

Alessandra Doumid Borges Pretto¹, Nadine Costa Gonçalves², Marina Silveira Penadez³

RESUMO

Introdução e objetivo: O Transtorno do Espectro do Autismo é caracterizado por um desenvolvimento atípico, padrões de ações repetitivas e comprometimento do comportamento social, além da seletividade alimentar. Proteínas como glúten e caseína podem provocar alterações no metabolismo destes indivíduos, modificando a função do sistema nervoso central através da atividade opioide excessiva, podendo agravar os sintomas. Este estudo objetivou fazer uma revisão sistemática sobre os efeitos de uma dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes com autismo. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática conduzida conforme a metodologia PICO, nas bases de dados Periódico CAPES, PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Foram selecionados estudos publicados nos últimos 10 anos, com os descritores "autism gluten casein free". **Discussão:** Estudos mostram que uma dieta sem glúten e sem caseína pode trazer benefícios aos indivíduos, melhorando as habilidades de comunicação, comportamento durante as refeições e sintomas gastrointestinais. **Resultados:** Foram selecionados 14 artigos. O presente estudo sugere que há pontos negativos e positivos relacionados aos efeitos da implementação da dieta sem glúten e sem caseína. Os estudos encontrados relataram a diminuição de sintomas comportamentais. Apenas um estudo evidenciou a possibilidade de ocasionar efeitos adversos gastrointestinais e problemas de adaptação na dieta. Entretanto, a maioria dos estudos não encontraram benefícios ou melhora dos sintomas após a implementação da dieta. **Conclusão:** As evidências relacionadas à eficácia da dieta sem glúten e sem caseína atualmente disponíveis são limitadas e incertas, não havendo evidências científicas suficientes para apoiar o uso desta.

Palavras-chave: transtorno do espectro autista. Dieta livre de glúten. Caseína.

1 - Doutora em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas. Professora da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, Brasil.

ABSTRACT

Gluten-free diet and casein in Autism

Introduction and objective: Autism Spectrum Disorder is characterized by atypical development, repetitive action patterns and impairment of social behavior, in addition to food selectivity. Proteins such as gluten and casein can cause changes in the metabolism of these individuals, modifying the function of the central nervous system through excessive opioid activity, which may worsen symptoms. This study aimed to carry out a systematic review of the effects of a gluten-free and casein-free diet on children and adolescents with autism. **Materials and Methods:** A systematic review conducted according to the PICO methodology was carried out in the Periódico CAPES, PubMed, Google Scholar and Scielo databases. Studies published in the last 10 years with the descriptors "autism gluten casein free" were selected. **Discussion:** Studies show that a gluten-free and casein-free diet can bring benefits to individuals, improving communication skills, behavior during meals and gastrointestinal symptoms. **Results:** 14 articles were selected. The present study suggests that there are negative and positive points related to the effects of implementing a gluten-free and casein-free diet. The studies found reported a decrease in behavioral symptoms. Only one study showed the possibility of causing adverse gastrointestinal effects and problems with adapting to the diet. However, most studies did not find benefits or improvement in symptoms after implementing the diet. **Conclusions:** The currently available evidence related to the effectiveness of a gluten-free and casein-free diet is limited and uncertain, and there is not enough scientific evidence to support its use.

Key words: Autism spectrum disorder. Gluten free diet. Casein.

2 - Graduanda em Nutrição pela Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, Brasil.

3 - Graduanda em Nutrição pela Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um distúrbio mental relacionado ao desenvolvimento neurológico, diagnosticado por meio da observação da conduta do paciente e caracterizado por um desenvolvimento atípico, padrões de ações repetitivas e no comprometimento do comportamento social (Friedman, Sterling, 2019).

É um transtorno multifatorial, atrelado a um forte componente genético, mas também associado a outras causas. Devido a sua abrangência, utiliza-se o termo "espectro", pois há diversos níveis de comprometimentos, que pode variar de muito leve a grave (Lord e colaboradores, 2018).

Indivíduos com TEA, principalmente crianças e adolescentes, apresentam dificuldades em relação à alimentação, como a seletividade alimentar e o comportamento problemático na hora das refeições, dificultando na escolha e aceitabilidade de certos alimentos (Peverill e colaboradores, 2019).

Estima-se que entre 69% e 95% das crianças diagnosticadas com TEA apresentem sintomas sensoriais, afetando sua capacidade de entender e processar estímulos sensoriais, apresentando comportamentos incomuns com diversos alimentos, como a recusa em ingerir alimentos de certas cores e texturas, dando preferência para alimentos com alto teor de açúcar e sódio, trazendo prejuízos para a saúde (Zobel-Lachiusa e colaboradores, 2015).

O glúten pode ser caracterizado como um conjunto de proteínas de armazenamento denominadas prolaminas, presentes principalmente em produtos alimentares como trigo, centeio e cevada (Balakireva, Zamyatnin, 2016).

O glúten pode estar relacionado com certos distúrbios autoimunes, alérgicos e gastrointestinais (Khoury, Balfour-Ducharme, Joye, 2018).

Além disto, é comum que indivíduos com TEA apresentem alguns sintomas gastrointestinais como diarreia, refluxo e constipação intestinal, devido ao desequilíbrio da microbiota intestinal, associado a alterações da resposta imunitária a certas proteínas, resultando em aumento da permeabilidade intestinal e na absorção e entrada de peptídeos e outros compostos na corrente sanguínea.

Consequentemente, essa absorção exacerbada e não digerida de moléculas como

o glúten aumentam a função opioide no cérebro, causando alteração neurológica, contribuindo para as mudanças comportamentais do autista (Baspinar, Yardimci, 2020).

A caseína é uma proteína de alto valor biológico e lenta absorção, pertencente à classe das fosfoproteínas.

Está presente no leite e seus derivados e contém todos os aminoácidos essenciais em sua composição. Além disso, compreende cerca de 80% das proteínas do leite e é utilizada para o ganho de massa magra, no processo anti-catabólico e na garantia da saciedade por mais tempo (Glab, Boratynski, 2017).

Assim como o glúten, a caseína também pode provocar alteração no metabolismo das proteínas em pessoas com TEA, aumentando a permeabilidade intestinal, através da barreira hemato encefálica, modificando a função do sistema nervoso central através da atividade opioide excessiva, podendo agravar os sintomas de indivíduos com autismo (Alamri, 2020).

Portanto, uma intervenção dietética pode proporcionar melhora na qualidade de vida de crianças e adolescentes portadores do TEA, visto que a dieta sem glúten e sem caseína pode trazer benefícios aos indivíduos, melhorando as habilidades de comunicação, comportamento durante as refeições e sintomas gastrointestinais.

Diante do que foi mencionado, verifica-se à importância do estudo do efeito de uma dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes, visto que estas proteínas estão relacionadas à sintomatologia de indivíduos com TEA.

O presente artigo objetiva avaliar os efeitos de uma dieta sem glúten e sem caseína quanto aos sintomas gastrointestinais e comportamento de em crianças e adolescentes com TEA, bem como analisar os efeitos do glúten e caseína no sistema nervoso de indivíduos com TEA, comparar os efeitos de uma dieta isenta de glúten e caseína em relação a uma dieta regular e averiguar a influência da exclusão do glúten e da caseína na melhoria do comportamento e seletividade alimentar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desse estudo, foi realizada uma revisão sistemática da literatura

baseada na análise de artigos referentes aos efeitos de uma dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes portadoras do TEA.

A revisão foi realizada através das bases de dados Scielo, Periódico CAPES, Google Acadêmico e Pubmed. Na busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: Autism Gluten Casein Free.

A revisão foi realizada no período de março de 2022 a junho de 2022, incluindo artigos que retratem a associação entre os efeitos de uma dieta sem glúten e sem caseína em crianças e adolescentes portadoras do TEA publicado nos últimos 10 anos. Foram excluídos estudos não relacionados com o tema e que ultrapassem o limite de 10 anos de publicação.

Após a seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foram tomados, nessa ordem, os seguintes passos: leitura exploratória; leitura seletiva e escolha do material que se adequa aos objetivos e tema deste estudo; leitura analítica e análise dos textos, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação.

Definiu-se como questão de investigação a estratégia PICO (Participants, Intervention, Comparations, Outcomes). Todos os estudos obtidos a partir dos descritores

utilizados foram avaliados pelos títulos e resumos.

Nos casos em que estes não forem suficientes para definir sua primeira seleção, buscou-se a íntegra da publicação. Após a identificação de todos os estudos, procedeu-se à análise para sua pré-seleção, de acordo com a questão norteadora e os critérios de inclusão previamente definidos.

Essa etapa foi realizada separadamente por duas revisoras, extraíram independentemente os dados.

Posteriormente, ocorreu uma reunião de consenso, com o objetivo de decidir a inclusão e a exclusão dos artigos pré-selecionados. Tal procedimento visou controlar o viés, garantindo maior segurança na seleção. Os revisores não estavam cegos para os nomes dos autores, instituições e jornais de publicação.

RESULTADOS

Durante o levantamento de dados (Figura 1), foram encontrados 14 artigos que estudaram o efeito de uma dieta sem glúten e sem caseína nas crianças e adolescentes com TEA relacionados diretamente com o trabalho em descrição.

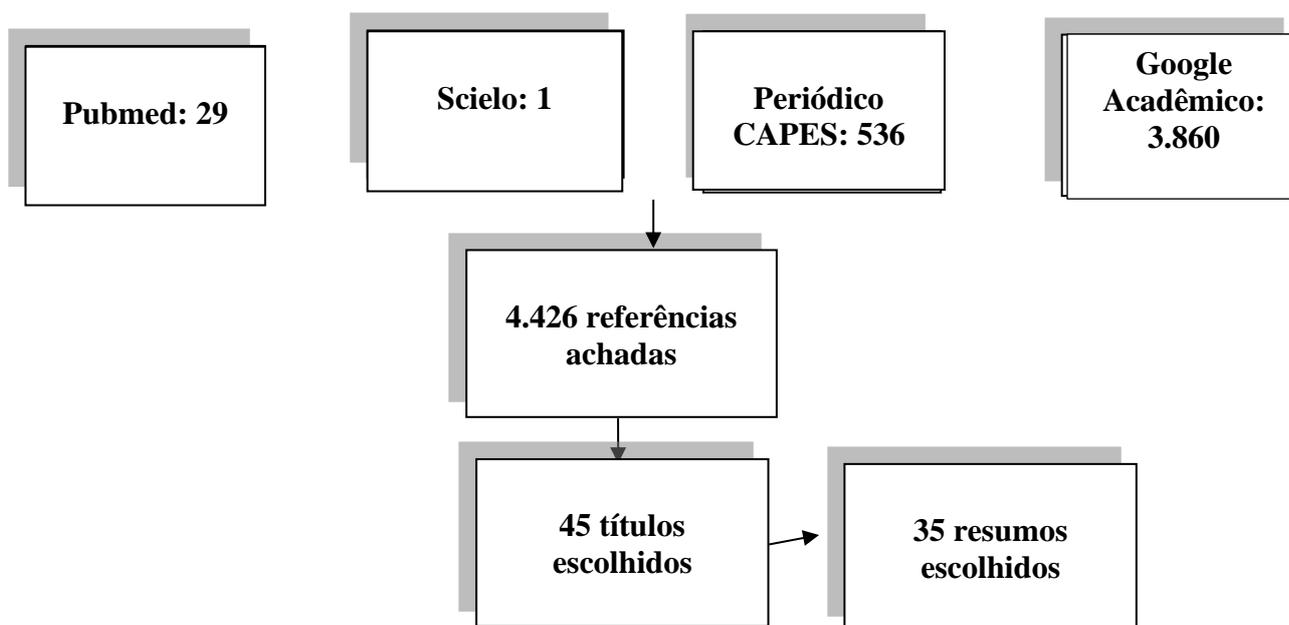


Figura 1 - Fluxograma da Revisão.

Tabela 1 - Artigos selecionados para Revisão.

Autor/Ano	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
González-Domenech e colaboradores, 2022	Reunir os estudos mais relevantes e atualizados sobre intervenções dietéticas relacionadas à etiopatogênese dos TEAS.	Foi realizado um levantamento da literatura disponível em relação à dieta GFCF. 10 das 15 publicações selecionadas possuem um desenho de coorte; sendo três deles estudos de crossover, e apenas um de caso-controle. Todas as intervenções incluídas foram abordadas entre uma semana e dois anos. A média de idade dos participantes do estudo variou de 2 a 18 anos. Ademais, os grupos de comparação, quando considerados, recebeu uma dieta normal em dez estudos, uma dieta GFCF com suplemento dietético contendo glúten e/ou caseína em quatro deles e uma dieta com baixo teor de açúcar em um estudo.	A literatura encontrada mostrou a inexistência de evidências científicas suficientes para apoiar uma recomendação geral de intervenção dietética em crianças com TEA.	Atualmente, não há conhecimento científico e clínico suficiente para recomendar tais intervenções a todos os pacientes com TEA. Assim, são necessários mais ensaios clínicos randomizados, compreendendo um período de acompanhamento mais longo e um desenho duplo-cego, incluindo um placebo.
Yu e colaboradores, 2022	Avaliar a eficácia e segurança das intervenções dietéticas para crianças com TEA baseado em uma meta-análise de dados globais.	Pesquisa em sete bancos de dados (Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science, VIP, CNKI e Wanfang) de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos, desde o início dos bancos de dados até 18/08/2021. O software Review Manager® 5.4 foi usado como ferramenta de análise de eficácia dos estudos incluídos, tomando os principais sintomas e escalas do TEA como avaliações de eficácia terapêutica.	No total, sete ECRs com 338 participantes foram finalmente obtidos. Todos os estudos avaliaram a associação entre os principais sintomas autistas e a dieta terapêutica, mostrando um efeito estatisticamente significativo (diferença média padrão (DME) de -0,51, intervalo de confiança de 95% (CI): -0,81 a -0,21), no qual dois estudos que seguiram a dieta GFD relataram reduções significativas nos comportamentos sociais (D Dois estudos foram realizados na dieta KD que sugeriram um efeito significativo nos principais sintomas (SMD de -0,67, 95% CI: -1,04 a -0,31). Não foram observadas alterações	Os resultados de uma metanálise sugerem que as terapias dietéticas podem melhorar significativamente os sintomas principais do TEA. Embora os resultados sugiram a eficácia da terapia dietética para TEA, limitada pelo pequeno tamanho da amostra de Ensaios Clínicos Randomizados, são necessários ensaios clínicos mais bem desenhados e de alta qualidade para validar as conclusões.

			estatisticamente significativas nos subgrupos dieta da FBCF, dieta da GFD, cognição, comunicação e comportamentos estereotipados (todos $P > 0,05$).	
Taha, Abdalhai, 2021	Revisar a literatura disponível sobre intervenções dietéticas em crianças com TEA e fornecer evidências atualizadas.	Foram realizadas buscas em bases de dados online, utilizando os termos de pesquisa intervenção dietética, transtornos do espectro do autismo e autismo.	Foram incluídos em nossa revisão 26 estudos com diferentes desenhos de estudos que avaliaram a eficácia de intervenções alimentares específicas em crianças com TEA. Várias intervenções dietéticas foram de prática popular no manejo de crianças com TEA, incluindo eliminação (dieta sem glúten/caseína e dieta oligoantigênica), modificação (dieta cetogênica modificada), suplementação (minerais, vitaminas, ômega 3 e ômega 6) e exclusão (aditivos alimentares). Estudos mostraram resultados diferentes com diferentes graus de evidência. No geral, os dados foram inadequados para tirar conclusões precisas.	Há pouca evidência para apoiar o uso de intervenções dietéticas para crianças com TEA. Estudos adicionais de alta qualidade e mais pesquisas são, portanto, necessários.
Keller e colaboradores, 2021	Investigar o benefício e a segurança de uma dieta GFCF em crianças com diagnóstico de TEA.	Foi feita uma pesquisa sistemática da literatura nas seguintes bases de dados: Medline Embase, Cinahl e Cochrane, até janeiro de 2020, envolvendo revisões sistemáticas e ECRs. Foram incluídos estudos que investigassem uma dieta GFCF comparada a uma dieta regular em crianças de 3 a 17 anos diagnosticadas com TEA, com ou sem comorbidades. A qualidade das revisões existentes identificadas foi avaliada usando uma ferramenta de medição para avaliar	Os resultados de um modelo de efeito aleatório não mostraram nenhum efeito de uma dieta da FBCF nos principais sintomas de autismo relatados pelo clínico (diferença média padronizada (DME) -0,31 (95% CI. -0,89, 0,27)), nível funcional relatado pelos pais (diferença média (MD) 0,61 (95% CI -5,92, 7,14)) ou dificuldades comportamentais (MD 0,80 (95% CI -6,56, 10,16)). Pelo contrário, uma dieta da FBCF pode desencadear efeitos adversos gastrointestinais (risco relativo (RR) 2,33 (95% CI 0,69, 7,90)).	As limitações da literatura atual dificultam a possibilidade de tirar qualquer conclusão sólida, e são necessários mais ECRs de alta qualidade.

		revisões sistemáticas (AMSTAR). Identificou-se seis ECRs relevantes, que incluíram 143 participantes.		
Quan e colaboradores, 2021	Avaliar (através de meta-análise quantitativa) a eficácia e segurança de uma dieta GFCF para crianças com TEA.	Foram pesquisadas oito bases de dados eletrônicas, desde o estabelecimento de cada banco de dados até 27 de março de 2020: PubMed, Web of Science, Embase, PsycINFO, Cochrane Library, Wanfang e VIP. Foi realizada uma meta-análise quantitativa com procedimentos padrão utilizando o software Stata SE 15.	A meta-análise atual mostrou que uma dieta GFCF pode reduzir comportamentos estereotipados e melhorar a cognição de crianças com TEA. No total de 8 estudos, com 297 participantes, 5 estudos relataram reduções significativas nos comportamentos estereotipados [diferença média padrão (DDM) = -0,41, Intervalo de confiança de 95% (IC): -0,68 a -0,15], e 3 estudos relataram melhorias na cognição (DSM = -0,46, IC 95%: -0,91 a -0,01) após intervenção dietética GFCF. Não foram observadas alterações sintomáticas estatisticamente significativas em outras categorias sintomáticas (todas as > 0,05).	Embora a maioria dos estudos incluídos tenham sido unifadados, os benefícios de uma dieta GFCF que foram indicados são promissores. Estudos adicionais em maior escala são justificados
Alamri, 2020	Atualizar as evidências sobre o papel da dieta sem glúten e caseína GCFD no manejo do TEA.	Pesquisa de ensaios clínicos randomizados nas bases de dados Web of Science, Science Direct, Google Scholar e PubMed, realizados entre janeiro de 2000 e fevereiro de 2020.	No total, foram incluídos nove ECRs (521 participantes) com faixa etária entre 2 e 18 anos. Quatro desses estudos não mostraram melhora significativa em relação aos sintomas do TEA. Os demais estudos (n=5) mostraram melhora na comunicação, movimentos estereotipados, agressividade, linguagem, hiperatividade, birras e sinais de déficit de atenção e hiperatividade em relação ao grupo controle.	Os dados permanecem insuficientes para apoiar o uso do GCFD para melhorar os sintomas do TEA em crianças.
Monteiro e colaboradores, 2020	Identificar e analisar as evidências científicas das	Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de	18 estudos foram incluídos na revisão, sendo 16 ensaios clínicos randomizados, um	Apesar de alguns autores relatarem evolução dos sintomas

	<p>intervenções nutricionais realizadas em crianças e adolescentes com TEA.</p>	<p>Dados MEDLINE, Cochrane Library, Embase, LILACS, Google Scholar, PubMed, PsycINFO e Periódicos CAPES, com estudos publicados entre janeiro de 2003 e março de 2018, em português, inglês e Espanhol. Foram incluídos estudos que descreveram intervenções nutricionais em crianças e adolescentes com transtornos do espectro do autismo e avaliaram o comportamento autista e/ou sintomas gastrointestinais.</p>	<p>estudo caso-controle e um ensaio aberto. A implementação de dieta isenta de glúten e caseína foi a intervenção mais utilizada entre os estudos. Do total, 10 estudos mostraram associação positiva da intervenção com os resultados avaliados, enquanto oito não encontraram associação significativa.</p>	<p>associados ao autismo em indivíduos com TEA submetidos a intervenções nutricionais, há pouca evidência científica que sustente o uso de suplementos nutricionais ou terapias dietéticas em crianças e adolescentes com TEA.</p>
<p>González-Domenech e colaboradores, 2019</p>	<p>Determinar a influência de uma dieta GFCF em distúrbios de comportamento em crianças e adolescentes diagnosticados com TEA e a potencial associação com concentrações urinárias de beta-casomorfina.</p>	<p>Trinta e sete pacientes foram recrutados para este estudo cruzado. Cada paciente consumiu uma dieta normal (incluindo glúten e caseína) por 6 meses e uma dieta GFCF por mais 6 meses. A ordem da intervenção (começando com dieta normal ou com dieta GFCF) foi atribuída aleatoriamente. Os pacientes foram avaliados em três momentos (no início do estudo, após dieta normal e após dieta GFCF). Questionários sobre comportamento e autismo e adesão à dieta foram preenchidos e as concentrações urinárias de beta-casomorfina foram determinadas em cada momento.</p>	<p>Nenhuma alteração comportamental significativa e nenhuma associação com as concentrações urinárias de beta-casomorfina foram encontradas após a dieta GFCF.</p>	<p>Uma dieta GFCF de 6 meses não induz alterações significativas nos sintomas comportamentais do autismo e nas concentrações urinárias de beta-casomorfina. Mais estudos com um longo período de acompanhamento semelhante ao nosso e incluindo placebo e elementos cegantes são necessários para identificar melhor os respondentes às dietas GFCF.</p>
<p>Saxena e colaboradores, 2018</p>	<p>Analisar o efeito da dieta sem glúten e sem caseína em crianças com</p>	<p>A dieta GFCF foi administrada em vinte e cinco crianças que estavam no grupo experimental e as</p>	<p>Os resultados mostram que houve uma diferença significativa entre os dois grupos. Diferentes melhorias foram</p>	<p>Este estudo sugere que uma dieta GFCF teve um impacto positivo no</p>

	autismo na cidade de Gwalior.	na de outras vinte estavam no grupo controle. A observação e avaliação foram feitas antes e após três meses. Um módulo de dieta sem glúten e sem caseína foi distribuído a todos os pais/responsáveis. Os pais foram então orientados a excluir alimentos à base de glúten e caseína da dieta das crianças por três meses.	observadas em crianças que estavam em dieta do que em controles.	comportamento de crianças com TEA e destaca a importância da dieta, incluindo benefícios nutricionais para a saúde.
Piwowarcyk e colaboradores, 2018	Atualizar sistematicamente as evidências sobre a eficácia de uma dieta GFCF como tratamento para TEA em crianças.	Pesquisa nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE e EMBASE até agosto de 2016, para ensaios clínicos randomizados; referências adicionais foram obtidas de artigos revisados.	Seis ECRs (214 participantes) foram incluídos. Com poucas exceções, não houve diferenças estatisticamente significativas nos sintomas centrais do transtorno do espectro autista entre os grupos, conforme medido por escalas padronizadas. Um estudo descobriu que, em comparação com o grupo controle, no grupo da dieta GFCF houve melhorias significativas nos escores para o subdomínio 'comunicação' do autismo. Outro estudo encontrou diferenças significativas entre os grupos nas pontuações pós-intervenção para os subdomínios 'traços autistas', 'comunicação' e 'contato social' de um esquema dinamarquês padronizado. As diferenças restantes, se presentes, referem-se ferramentas de avaliação baseadas nos pais ou outras características relacionadas ao desenvolvimento mental/TEA. Nenhum evento adverso associado com uma dieta GFCF foram relatados.	Em geral, há pouca evidência de que uma dieta GFCF seja benéfica para os sintomas de TEA em crianças.

El-Rashidy e colaboradores, 2017	Verificar a influência da dieta cetogênica e da GFCF em relação aos sintomas do autismo.	Quarenta e cinco crianças de 3 a 8 anos diagnosticadas com TEA com base nos critérios do DSM-5 foram incluídas neste estudo. Os pacientes foram divididos igualmente em 3 grupos, o primeiro grupo recebeu dieta cetogênica como dieta Atkins modificada (MAD), o segundo grupo recebeu dieta sem glúten caseína (GFCF) e o terceiro grupo recebeu nutrição balanceada e serviu como grupo controle. Todos os pacientes foram avaliados quanto ao exame neurológico, medidas antropométricas, bem como pelas escalas da Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS), Teste de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC) antes e 6 meses após o início da dieta.	Ambos os grupos de dieta apresentaram melhora significativa nos escores de ATEC e CARS em comparação ao grupo controle, mas os cetogênicos obtiveram melhores resultados na cognição e sociabilidade em comparação com o grupo de dieta GFCF. Dependendo dos parâmetros medidos em nosso estudo, dieta Atkins modificada e regimes de dieta sem caseína sem glúten podem melhorar com segurança as manifestações autistas e podem ser recomendados para crianças com TEA.	Dependendo dos parâmetros medidos em nosso estudo, dieta Atkins modificada e regimes de dieta sem caseína sem glúten podem melhorar com segurança as manifestações autistas e podem ser recomendados para crianças com TEA. Entretanto, este estudo foi realizado com um pequeno número de pacientes e uma grande quantidade de estudos prospectivos adicionais em larga escala são necessários para confirmar esses resultados
Hyman e colaboradores, 2016	Obter informações sobre a segurança e eficácia da dieta GFCF.	Colocou-se 14 crianças com autismo, de 3 a 5 anos, na dieta por 4 a 6 semanas e, em seguida, realizou-se um duplo estudo de desafio cego, controlado por placebo, por 12 semanas, continuando a dieta, com um acompanhamento de 12 semanas. Os desafios dietéticos foram entregues por meio de lanches semanais que continham glúten, caseína, glúten e caseína ou placebo.	A dieta mostrou-se segura e bem tolerada. No entanto, os desafios alimentares não tiveram efeitos estatisticamente significativos nas medidas de funcionamento fisiológico, problemas de comportamento ou sintomas de autismo.	Embora esses achados devam ser interpretados com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra, o estudo não fornece evidências para apoiar o uso geral da dieta GFCF.

Costa e colaboradores, 2015	Realizar uma revisão da literatura descrevendo os resultados da dieta isenta de glúten e caseína como intervenção terapêutica.	Com base em uma análise de citações do PubMed usando os termos de pesquisa "casein" OR "gluten" AND "autismo".	64 artigos foram listados, sete dos quais atenderam aos nossos critérios de inclusão. Todos, exceto um, dos artigos apoiaram um efeito positivo de uma dieta GFCF para casos de autismo, onde os sintomas foram devidamente mitigados. Apenas alguns estudos avaliaram experimentalmente a eficácia potencial de uma dieta GFCF para casos de autismo e os estudos existentes são baseados em amostras pequenas e na duração do tratamento de curto prazo.	Mais estudos controlados são necessários para esclarecer o papel de uma dieta GFCF para casos de TEA.
Reissman e colaboradores, 2014	Analisar os efeitos das dietas GFCF em crianças com autismo, bem como fornecer informações sobre aspectos adicionais relacionados à dieta GFCF no autismo.	Foi realizada uma pesquisa bibliográfica incluindo publicações científicas até dezembro de 2013. Os resultados da pesquisa foram selecionados para qualquer tipo de intervenção dietética da GFCF, bem como pesquisas que tratam da GFCF como tratamento para o autismo.	Uma revisão dos dados da pesquisa mostra que até 25% dos pais de crianças afetadas relatam uso atual de uma dieta GFCF. A maioria dos estudos identificados avaliando os resultados da dieta GFCF não atendeu aos padrões metodológicos básicos da ciência intervencionista. A comparação dos resultados do estudo não mostrou resultados claros, com uma proporção substancial de estudos que não mostraram nenhum efeito alimentar positivo. Os estudos diferiram em muitos aspectos metodológicos. Algumas variáveis, como fonte de informação e duração do ensaio, pareceram afetar o resultado.	A evidência da eficácia da dieta GFCF no tratamento do autismo é escassa. Avaliações científicas rigorosas falharam em parte em confirmar os efeitos terapêuticos da dieta GFCF. No entanto, investigações mais sofisticadas devem ser realizadas para identificar possíveis benefícios e malefícios de tal abordagem dietética.

DISCUSSÃO

Após a revisão sistemática, foram selecionados 14 artigos, incluindo artigos de revisão, estudo duplo cego (1), estudo crossover (1) e estudo de caso-controle (2).

Destes, tiveram estudos os quais foram encontradas associação positiva entre a dieta sem glúten e sem caseína em pacientes com TEA e a melhora dos sintomas comportamentais, cognitivos e gastrointestinais. Houve estudos que não encontraram alterações estatisticamente significativas, relacionados à dieta GFCF em

relação ao funcionamento fisiológico, problemas de comportamento ou sintomas TEA e outros estudos não obtiveram resultados suficientes para se tirar conclusões precisas.

No primeiro estudo caso-controle, realizado por Saxena e colaboradores (2018), os resultados obtidos mostraram que houve uma diferença significativa entre os dois grupos e diversas melhorias foram observadas em crianças que estavam em dieta do que em controles.

O estudo teve como base a escala Indiana para Avaliação do Autismo (ISSA), que mede a gravidade do autismo baseada em seis domínios, como: relacionamento social e reciprocidade, responsividade emocional, fala, linguagem e comunicação, padrões de comportamento; aspectos sensoriais e um componente cognitivo.

Os itens são classificados de 1 a 5, aumentando a pontuação indicando o aumento da gravidade do problema. Este estudo sugere que uma dieta GFCF teve um impacto positivo no comportamento de crianças com TEA, visto que houve diminuição da escala ISSA no grupo II (experimental) do que no grupo I (controle) e destaca a importância da dieta, incluindo benefícios nutricionais para a saúde (Saxena e colaboradores, 2018).

No segundo estudo caso-controle encontrado, realizado por El-Rashidy e colaboradores, (2017) além da dieta GFCF, foram implementadas a KD e a dieta de Atkins modificada (MAD-mudança na KD para torná-la menos restritiva).

Baseado na Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS) e Teste de Avaliação do Tratamento do Autismo (ATEC) antes e seis meses após o início da dieta, ambos os grupos com a implementação de dieta apresentaram melhora significativa nos escores em relação ao grupo controle. Apesar da KD obter melhores resultados relativos à cognição e sociabilidade em comparação com o grupo de dieta GFCF, é possível dizer que a dieta GFCF pode melhorar com segurança as manifestações autistas e podem ser recomendados para crianças com TEA, visto que houve melhora dos sintomas do autismo recebendo a dieta como evidenciado pelos escores de autismo (CARS e ATEC), como a melhora estatisticamente significativa na fala e comportamento.

A sociabilidade e a consciência cognitiva diminuíram, mas sem significância estatística. Entretanto, este estudo foi realizado

com um pequeno número de pacientes e uma grande quantidade de estudos prospectivos adicionais em larga escala são necessários para confirmar esses resultados.

O estudo crossover (González-Domenech, 2019), não encontraram alterações comportamentais significativas após a implementação da dieta GFCF. Além disso, não é possível afirmar que as concentrações de peptídeos opioides são maiores na população autista do que na população não autista, visto que os resultados são inconclusivos.

Isso pode ser explicado pela falta de adesão à dieta, possível falta de sensibilidade relacionados aos instrumentos de avaliação (escalas (ATEC, ERC-III e ABC) e pela dificuldade de acompanhamento da implementação dietética por um período tão extenso, permitindo que os indivíduos sigam a dieta de forma adequada.

Em relação ao estudo duplo-cego realizado por Hyman e colaboradores (2016), não foi detectado evidências de benefícios com a implementação da dieta GFCF em relação a função fisiológica, distúrbio comportamental (interrupção do sono e hiperatividade) ou comportamentos relacionados ao TEA.

Como possível limitação do estudo, pode-se salientar o pequeno tamanho da amostra, rigor da dieta e o protocolo do estudo.

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.

Ademais, tiveram participantes que perderam um ou mais desafios ou tinham outros dados ausentes (Hyman e colaboradores, 2016).

O estudo de revisão feito por Quan e colaboradores (2021) relataram que os sintomas do TEA podem ser melhorados com uma dieta livre de glúten e caseína e obter efeitos positivos, como a redução de comportamentos estereotipados e melhora na cognição de crianças com TEA.

No total de oito estudos, cinco estudos relataram reduções significativas nos comportamentos estereotipados e três estudos relataram melhorias na cognição após intervenção dietética GFCF. Não foram observadas alterações sintomáticas (Quan e colaboradores, 2016).

Já o estudo de revisão realizado por Alamri (2020) encontrou nove estudos de ECR'S, sendo que quatro desses estudos não

mostraram melhora significativa em relação aos sintomas do TEA.

Os demais estudos mostraram melhora na comunicação, movimentos estereotipados, agressividade, linguagem, hiperatividade, birras e sinais de déficit de atenção e hiperatividade em relação ao grupo controle (Alamri, 2020).

O estudo de revisão realizado por Monteiro e colaboradores (2020), também encontraram associações positivas e negativas relacionadas à dieta GFCF.

Do total, 10 estudos mostraram associação positiva da intervenção com os resultados avaliados, enquanto oito não encontraram associação significativa (Monteiro e colaboradores, 2020).

Yu e colaboradores (2022) realizaram um estudo de revisão com mais de uma intervenção dietética, incluindo a dieta sem glúten (GFD) e a dieta cetogênica (KD), além da dieta GFCF. Após a revisão sistemática, foram encontrados três estudos que investigaram a eficácia de uma dieta GFCF em indivíduos com TEA, dois estudos que avaliaram a eficácia de um GFD para crianças com TEA, um estudo a influência da dieta KD em pacientes com TEA e uma publicação avaliou os efeitos da KD vs. GFCF em crianças com TEA ao mesmo tempo. Em relação à GFD, foi observado um efeito estatisticamente significativo, em que houve melhora nos sintomas de comportamentos sociais, mas não houve melhora em relação aos sintomas de cognição, comunicação e comportamentos estereotipados.

Em relação a KD, foram observados efeitos significativos relacionados aos sintomas centrais do TEA. Entretanto, não foram observadas alterações estatisticamente significativas nos subgrupos dieta da GFCF, dieta da GFD, cognição, comunicação e comportamentos estereotipados (Yu e colaboradores, 2022).

O estudo de revisão conduzido por González-Domenech e colaboradores (2022), mostraram que foram encontrados resultados positivos e negativos relativos à implementação da GFCF em crianças com TEA.

Entretanto, não há existência de evidências científicas suficientes para apoiar uma recomendação geral de intervenção dietética em crianças com TEA, evidenciando que são necessários mais estudos científicos compreendendo um período de acompanhamento mais longo (González-Domenech e colaboradores, 2022).

No estudo de revisão feito por Piwowarcy e colaboradores (2018), foram encontrados 6 ECR'S. Dentre eles, um estudo descobriu que, em comparação com o grupo controle, no grupo da dieta GFCF houve melhorias significativas nos escores para o subdomínio 'comunicação' do autismo e para o subdomínio 'interação social' do Gilliam Escala de Avaliação do Autismo (Piwowarcy e colaboradores, 2018).

Outro estudo encontrou diferenças significativas entre os grupos nas pontuações pós-intervenção para os subdomínios 'traços autistas', 'comunicação' e 'contato social' de um esquema dinamarquês padronizado. Entretanto, as diferenças restantes, se presentes, referem-se ferramentas de avaliação baseadas nos pais ou outras características relacionadas ao desenvolvimento mental/TEA (Hyman e colaboradores, 2021).

O estudo de revisão de Keller e colaboradores (2021) mostraram que uma dieta GFCF pode ocasionar efeitos adversos gastrointestinais e possíveis problemas de adaptação na dieta, visto que, geralmente, indivíduos com TEA são bastante seletivos em sua alimentação, mostrando preferência por certos tipos de alimentos, seja baseado na sua textura ou até mesmo na sua forma ou coloração.

Consequentemente, ao enfrentar uma restrição alimentar e a inclusão de outros alimentos devido a dieta GFCF, esses indivíduos podem vir a apresentar perda de peso e diminuição do apetite, por não se adaptarem a essa dieta ou por se recusarem a comer os novos alimentos introduzidos (Keller e colaboradores, 2021).

Vale salientar que, mudanças na rotina, alimentação ou até mesmo do estilo de vida de indivíduos com TEA são um forte aspecto a ser levado em consideração, pois indivíduos dentro do espectro não são muito tolerantes a mudanças, gostando de ter sempre um padrão.

Seis dos sete estudos selecionados indicaram efeitos positivos de uma dieta GFCF para casos de autismo, onde os sintomas foram devidamente mitigados, principalmente em relação aos problemas gastrointestinais e desenvolvimento de competências cognitivas.

Como limitações desse estudo, destacam-se o tamanho amostral pequeno e os resultados baseados no relato dos pais, considerados em três estudos. Além disto, os estudos existentes são baseados em amostras

pequenas e na duração do tratamento de curto prazo.

O estudo de revisão realizado por Reissman, Lange, Stollberg (2014) encontraram que a maioria dos estudos identificados avaliando os resultados da dieta GFCF não atendeu aos padrões metodológicos básicos da ciência intervencionista.

A base científica sobre a eficácia da dieta GFCF no tratamento do autismo é muito escassa. A comparação dos resultados do estudo não mostrou resultados claros, com uma proporção substancial de estudos que não mostraram nenhum efeito alimentar positivo (Reissman, Lange, Stollberg, 2014).

Por fim, o estudo realizado por Taha e Abdalhai, (2021) incluíram diversas intervenções dietéticas populares no combate aos sintomas do TEA.

Dentre as intervenções, estão presentes no estudo as dietas de eliminação (dieta sem glúten/caseína e dieta oligoantigênica), dieta de modificação (dieta cetogênica modificada), dieta com suplementação (minerais, vitaminas, ômega 3 e ômega 6) e dietas de exclusão (aditivos alimentares).

Entretanto, os estudos achados sobre os efeitos das intervenções dietéticas foram inconclusivos (Taha, Abdalhai, 2021).

CONCLUSÃO

A maioria dos dados encontrados não encontraram benefícios ou melhora dos sintomas com a implementação da GFCF em crianças e adolescentes com TEA, mostrando que os estudos atualmente disponíveis são bastante limitados.

Nesse sentido, sugere-se que são necessários estudos com tamanho amostral maior, visto que as evidências científicas encontradas são insuficientes para apoiar o uso de uma dieta isenta de glúten e caseína em crianças e adolescentes com TEA.

REFERÊNCIAS

1-Alamri, E.S. Efficacy of gluten- And casein-free diets on autism spectrum disorders in children. Saudi Medical Journal. Vol. 41. Num.10. 2020.p. 1041-1046.

2-Balakireva, A.; Zamyattnin, A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution,

Pathogenicity and Detoxification Capabilities. Nutrients. Vol. 8. Num. 10. 2016.

3-Baspinar, B.; Yardimci, H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems?. The Eurasian Journal of Medicine. Vol. 52. Num. 3. 2020.

4-Costa, C.; Sampaio, A. S.; Rodrigues, I.; Miranda, M.; Pinto, E. Gluten- and Casein-Free Diet as an Intervention for Autism Spectrum Disorders: a Review. Nutricias. Vol. 24. 2015.p. 6-9.

5-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. Metabolic Brain Disease. Vol. 32. Num. 6. 2017. p. 1935-1941.

6-Friedman, L.; Sterling, A.A. Review of Language, Executive Function, and Intervention in Autism Spectrum Disorder. Seminars in speech and language. Vol. 40. Num. 4. 2019.

7-Glab, T.; Boratynski, J. Potential of Casein as a Carrier for Biologically Active Agents. Topics in Current Chemistry. Vol. 375. Num. 71. 2017.

8-González-Domenech, P.J.; Diaz Atienza, F.; Gutiérrez Rojas, L.; Fernández Soto, M.L.; González Domenech, C.M. A Narrative Review about Autism Spectrum Disorders and Exclusion of Gluten and Casein from the Diet. Nutrients. Vol. 14. Num. 9. 2022.

9-González-Domenech, P.J.; Atienza, F.D.; Pablos, C.G.; Soto, M.L.F.; Martín Ortega, J.M.; Gutiérrez Rojas, L. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. Journal of Autism and Developmental Disorders. Vol. 50. Num. 3. 2019. p. 935-948.

10-Hyman, S.; Stewart, P.; Foley, J.; Cain, U.; Peck, R.; Morris, D.; Wan, H.; Smith, T. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. Vol. 46. Num. 1. 2016. p. 205-220.

11-Keller, A.; Rimestad, M.; Rohde, J.; Pettersen, B.; Korfitsen, C.; Tarp, S.; Lauritsen, M.; Händel, M. The effect of a combined gluten- and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* Vol. 13. Núm. 2. 2021.

12-Khoury, D.; Balfour-Ducharme, S.; Joye, I. A Review on the Gluten-Free Diet: Technological and Nutritional Challenges. *Nutrients*. Vol. 10. Num. 14. 2018.

13-Lord, C.; Elsabbagh, M.; Baird, G.; Veenstra-Vanderweele, J. Autism spectrum disorder. *The Lancet*. Vol. 392. 2018.

14-Monteiro, M. A.; Santos, A.; Gomes, L.; Rito, R. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions. *Revista Paulista de Pediatria*. Vol. 38. 2020.

15-Peverill, S.; Smith, I.; Duku, E.; Szatmari, P.; Mirenda, P.; Vaillancourt, T.; Volden, J.; Zwaigenbaum, L.; Bennet, T.; Elsabbagh, M.; Georgiades, S.; Ungar, W. Developmental Trajectories of Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Pediatric Psychology*. Vol 44. 2019.

16-Piwowarczyk, A.; Horvath, A.; Lukasik, J.; Pisula, E.; Szajewska, H. Gluten-and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. Vol. 57. Núm. 2 2018.

17-Quan, L.; Xu, X.; Cui, Y.; Han, H.; Hendren, R.; Zhao, L.; You, X. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutrition Reviews*. Vol. 80. Num. 5. 2021. p. 1237-1246.

18-Reissman, A.; Lange, K.; Stollberg, E. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism. *Functional Foods in Health and Disease*. Vol. 4. Núm. 8. p.349-361. 2014.

19-Saxena, D.; Jain, S.; Changulani, M.; Changulanl, R.; Jayant, S. Gluten free casein free diet as complementary and alternative medicine treatment for children's with autism spectrum disorders. *Integrative Food, Nutrition and Metabolism*. Vol. 5. Num. 6. 2018.

20-Taha, Z.; Abdalhai, K.A. A review of the efficacy of the dietary intervention in autism spectrum disorder. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. Vol. 9. 2021.

21-Yu, Y.; Huang, J.; Chen, X.; Fu, J.; Wang, X.; Pu, L.; Gu, C.; Cai, C. Efficacy and Safety of Diet Therapies in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*. Vol. 13. 2022.

22-Zobel-Lachiusa, J.; Andrianopoulos, M.; Mailloux, Z.; Cermak, S. Sensory Differences and Mealtime Behavior in Children with Autism. *American Journal of Occupational Therapy*. Vol. 69. Num. 5. 2015.

E- mail dos autores:
alidoumid@yahoo.com.br
nadinegcosta@hotmail.com
marinasilveirapenadez@gmail.com

Autor para correspondência:
Alessandra Doumid Borges Pretto.
alidoumid@yahoo.com.br
Gomes Carneiro nº1,
Porto, Pelotas-RS, Brasil.
CEP: 96010-610.

Recebido para publicação em 19/04/2023
Aceito em 02/08/2023