



Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática

Gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorder: a systematic review

Dieta exenta de gluten y caseína en el trastorno del espectro autista: una revisión sistemática

Ebiene Chaves Dias¹, Jokasta Sousa Rocha¹, Gabrielle Bemfica Ferreira², Geórgia das Graças Pena³

Histórico

Recibido:

02 de octubre de 2017

Aceptado:

13 de diciembre de 2017

1 Nutricionista, Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Medicina, Uberlândia - MG, Brasil.

2 Especialista em Nutrição em Pacientes Especiais, Residência Multiprofissional em Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Medicina, Uberlândia - MG, Brasil.

3 PhD. Nutricionista. Docente do curso de Nutrição da Universidade Federal de Uberlândia -MG, Brasil. Autor de Correspondência. E-mail: georgia@ufu.br

Resumo

Introdução: A dieta sem glúten e sem caseína é uma prática comum no Transtorno do Espectro Autista, mas sem consenso quanto ao seu benefício clínico ou cognitivo. Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura que avalia a isenção de glúten e/ou caseína da dieta para indivíduos com Transtorno do Espectro Autista. **Materiais e Métodos:** Revisão sistemática de literatura analisando estudos originais disponíveis até dezembro/2016 nas bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS e BDENF. Os termos usados para a pesquisa foram: autismo, espectro autista, autismo e sem glúten, autismo e dieta livre de caseína. Para melhor direcionamento da busca de dados foi utilizado o método PICO (população, intervenção, comparação e desfecho). **Resultados:** No total, foram incluídos 22 artigos, sendo 13 ensaios clínicos randomizados, 4 estudos de caso, 4 transversais e 1 coorte. Do total, 15 encontraram uma associação positiva de intervenção para os resultados avaliados e 7 não encontraram associação significativa. **Discussão:** Foi encontrada grande variabilidade do tamanho amostral, idade, tempo de intervenção, cegamento, controle ou análise dietética mais apurada. **Conclusões:** não há evidências científicas para apoiar o uso de uma dieta livre de glúten e caseína em pacientes com Transtorno do Espectro Autista. Há necessidade de novos estudos bem delineados, principalmente ensaios clínicos randomizados bem controlados, cegos, com cálculos amostrais que permitam um poder de observação apropriado, para maior segurança nessa prática.

Palavras chave: Transtorno do Espectro Autista; Glúten; Caseínas; Revisão, Nutrição.

Abstract

Introduction: The gluten-free and casein-free diet is a common practice in Autism Spectrum Disorder, but without consensus regarding their clinical or cognitive benefit. Objective: To review systematically the literature assessing gluten- and/or casein-free diet for individuals with Autism Spectrum Disorder. **Materials and Methods:** Systematic review of the literature analyzing original studies available until December 2016 in the databases: PubMed, SciELO, LILACS, and BDENF. The terms used for the search were autism, autism spectrum, autism and gluten-free, autism and casein-free diet. To better target the data search, the study used the PICO method (population, intervention, comparison, and outcome). **Results:** In total, 22 articles were included, of which 13 were randomized clinical trials, four case studies, four cross-sectional studies, and one cohort. Of the total, 15 found a positive intervention association for the results evaluated and seven found no significant association. **Discussion:** This work found much variability in sample size, age, intervention time, blinding, control, or more precise dietary analysis. **Conclusions:** No scientific evidence supports using a gluten-free and casein-free diet in patients with Autism Spectrum Disorder. There is a need for further, well-delineated studies, especially well-controlled, blinded randomized clinical trials with sample calculations that allow appropriate observation power for greater security in this practice.

Key words: Autism Spectrum Disorder; Gluten; Casein; Review; Nutrition.

Resumen

Introducción: La dieta sin gluten y sin caseína es una práctica común en el Trastorno del Espectro Autista, pero sin consenso en cuanto a su beneficio clínico o cognitivo. Objetivo: Revisar sistemáticamente la literatura que evalúa la exención de gluten y/o caseína de la dieta para individuos con Trastorno del Espectro Autista. **Materiales y Métodos:** Revisión sistemática de literatura analizando estudios originales disponibles hasta diciembre/2016 en las bases de datos: PubMed, SciELO, LILACS y BDENF. Los términos utilizados para la investigación fueron: autismo, espectro autista, autismo y sin gluten, autismo y dieta libre de caseína. Para una mejor dirección de la búsqueda de datos se utilizó el método PICO (población, intervención, comparación y desenlace). **Resultados:** En total, se incluyeron 22 artículos, siendo 13 ensayos clínicos controlados, 4 estudios de caso, 4 transversales y 1 cohorte. Del total, 15 encontraron una asociación positiva de intervención para los resultados evaluados y 7 no encontraron asociación significativa. **Discusión:** Se encontró gran variabilidad del tamaño muestral, edad, tiempo de intervención, enmascaramiento, control o análisis dietético más preciso. **Conclusiones:** no hay evidencias científicas para apoyar el uso de una dieta libre de gluten y caseína en pacientes con Trastorno del Espectro Autista. Hay necesidad de nuevos estudios bien diseñados, principalmente ensayos clínicos controlados, ciegos, con cálculos muestrales que permitan un poder de observación apropiado, para mayor seguridad en esa práctica.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; Gluten; Caseína; Revisión; Nutrición.

Como citar este artículo: Dias EC, Rocha JS, Ferreira GB, Pena GG. Dieta isenta de glúten e caseína no transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática. Rev Cuid. 2018; 9(1): 2059-73. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v9i1.485>



©2018 Universidad de Santander. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC 4.0), que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente sean debidamente citados.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do espectro autista (TEA) é definido como um conjunto de desordens neurais que refletem no indivíduo prejuízos na interação social, comunicação e comportamento, além de tornar seus interesses e atividades restritivos e repetitivos^{1,2}. Esse quadro geralmente persiste por toda a vida³. Em sua última edição lançada em 2013, o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais – *DSM-V*, passou a denominar o autismo como Transtorno do Espectro Autista englobando as seguintes condições: autismo, síndrome de Asperger e transtorno global do desenvolvimento sem especificação⁴.

Na primeira edição da pesquisa de saúde epidemiológica dos Estados Unidos (*National Health Interview Survey - NHIS*) em 1997, a prevalência de crianças entre 3-17 anos de idade diagnosticadas com transtornos do desenvolvimento, como o autismo, era de aproximadamente 0,1%⁵. Porém, atualmente, de acordo com o site da Rede de Monitoramento de Autismo e Deficiência do Desenvolvimento dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (*Center of Disease Control - CDC*), a incidência do TEA aumentou cerca de 30% no período de 2012 para 2014, os valores passaram de 1/88 crianças em 2012 para 1/45 em 2014, sendo cinco vezes maior para o sexo masculino, uma razão de 1/54 homens, para 1/252 mulheres⁶. Diante deste aumento, podemos considerar que o TEA tem se tornado uma importante questão de saúde pública que pode gerar gastos elevados, como visto no estudo realizado recentemente pela *Harvard School of Public Health*, onde foi estimado que o custo para cuidar de um indivíduo com TEA ao longo de sua vida é de 3.2 milhões de dólares^{2,7}.

Em muitos casos, de TEA, a sua etiologia ainda é desconhecida e imprecisa causa genética, sendo a maioria dos casos ainda de origem idiopática^{8,9}.

Evidências sugerem que haja um conjunto de múltiplos genes defeituosos e fatores ambientais desempenhando uma ação catalisadora¹⁰. Portanto, acredita-se que o mecanismo envolve fatores genéticos, epigenéticos e fatores ambientais^{11,12}.

A sintomatologia do TEA é bastante heterogênea, podendo interferir na interação social, comunicação, comportamento, levando a um retardo mental ou até mesmo um rendimento intelectual acima da média¹³. As disfunções e sintomas gastrointestinais são queixa frequente destes pacientes, porém o melhor tratamento ainda é um desafio para a equipe médica^{14,15}. Estes sintomas além de gerar um impacto na vida social do indivíduo, também gera uma situação de grande estresse para a família, que precisa gerar uma grande mobilização para se adaptar as necessidades do indivíduo^{16,17}.

Há uma série de métodos para avaliar o grau de acometimento do transtorno e a gravidade dos sintomas, atualmente há uma ausência de padrão ouro nestes métodos, o que poderia gerar um viés nos resultados dos ensaios randomizados que avaliam como desfecho a melhora dos sintomas do TEA^{18,19}, os métodos mais utilizados pelos pesquisadores parecem ser a escala *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS) e os testes *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities* (ITPA) e *Diagnosis of Psychotic Behaviour in Children* (DIBAP). O tratamento geralmente é individualizado e depende do grau de acometimento do transtorno e pode ser dividido em categorias específicas para cada área de acometimento: comportamental, comunicacional com coordenação de um fonoaudiólogo, educacional envolvendo equipe de profissionais juntamente com a família, entre outros²⁰. Fármacos costumam ser utilizados para tratar sintomas relacionados a comportamentos agressivos ou inadequados socialmente, como a agitação²¹. Também existem terapias para melhorar os comportamentos associados ao TEA,

que usam a análise comportamental aplicada (*applied behavioral analysis – ABA*) como base². Essas terapias são um tipo de tratamento cientificamente validado e recomendado, porém podem gerar altos custos para a família. Esse é um dos maiores motivos pelo qual os pais recorrem a uma Medicina Complementar Alternativa²¹.

Dentro da Medicina Complementar Alternativa, há uma série de tratamentos, dos quais podemos citar: nutrição, imunomoduladores, desintoxicação, musicoterapia, hipismo, oxigenação com balão hiperbárico, etc. As principais intervenções desse tipo de abordagem no campo nutricional são: dieta sem glúten e/ou sem caseína, suplementação vitamínica, suplementação de magnésio e utilização de ácidos graxos². Em estudo de 2014 desenvolvido por Winburn, *et al.*, constatou que mais de 80% dos pais e profissionais da saúde analisados, utilizavam como tratamento a intervenção dietética, incluindo a dieta sem glúten e sem caseína (SGSC)²².

A exclusão do glúten e da caseína seria eficiente, devido à teoria dos peptídeos opioides de origem exógena²³⁻²⁷. Muitos estudos demonstraram que o TEA pode ser consequência da digestão incompleta de alimentos contendo glúten e caseína, estes por sua vez em excesso no trato gastrointestinal (TGI), passam para a corrente sanguínea devido a uma disfunção na permeabilidade da membrana intestinal e através da circulação atingem o sistema nervoso central (SNC), se ligam a neuroreceptores opioides criando uma atividade exacerbada e perturbando uma série de sistemas neurais, o que resultaria na sintomatologia²⁸. Alguns estudos confirmam maior permeabilidade intestinal em crianças com TEA quando comparada com crianças sem essa condição^{29,30}, além de terem demonstrado que

crianças com TEA em dieta Sem Glúten e Sem Caseína (SGSC) possuem menor permeabilidade intestinal do que outro grupo de crianças autistas sem restrição desses peptídeos³¹. Os estudos originais abordando este tema ainda são inconclusivos, por isto foi proposta a revisão sistemática. Apesar de haver na literatura revisões sobre o tema, foram englobadas informações de artigos recentes que não foram incluso nas revisões anteriores. Diante dessas informações, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre a isenção de glúten e/ou caseína na dieta dos indivíduos com TEA, analisando os estudos disponíveis na literatura até o presente momento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Foi realizada revisão sistemática conforme os Principais Itens para Análises Sistemáticas e Meta-análises (*PRISMA Statement*)³², com o objetivo de investigar a exclusão de glúten e/ou caseína da dieta para melhoria de aspectos cognitivos e também clínicos como por exemplo: sintomas gastrointestinais, hipersensibilidade ou na permeabilidade intestinal em pacientes diagnosticados com TEA. Para coleta dos dados, foi utilizado o acrônimo PICO, no qual: “P”- *Population*, especifica qual a população em foco, “I”- *Intervention*, define qual o tipo de intervenção estamos testando, “C”- *Comparison*, identifica qual é o grupo controle que será testado juntamente com a intervenção, e, por fim “O”- *Outcome*, são os desfechos que queremos avaliar (*Tabela 1*). Essas questões direcionaram a busca de dados, auxiliando na definição das evidências clínicas inclusas, evitando informações desnecessárias³³.

Tabela 1. Acrônimo PICO utilizado para a busca de dados

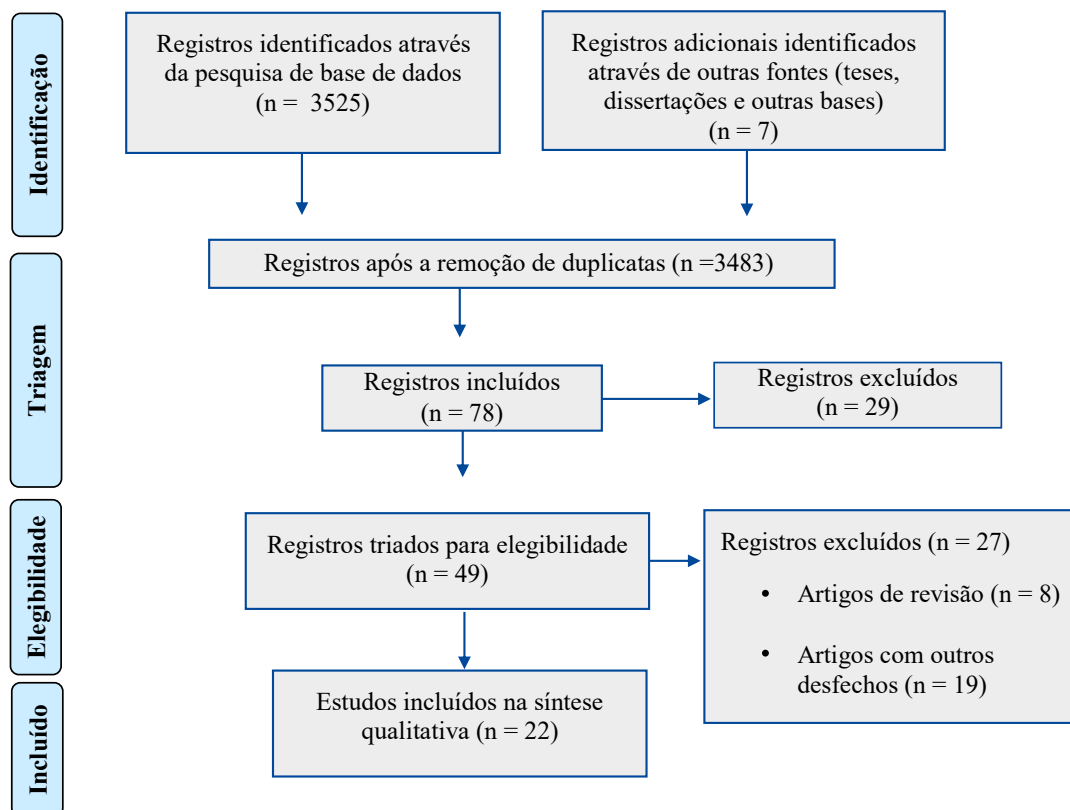
População (Population)	Indivíduos com TEA
Intervenção (Intervention)	Dieta ausente de glúten e/ou caseína
Comparação (Comparison)	Dieta padrão sem restrições
Desfecho (Outcome)	Melhora nos aspectos cognitivos, dos sintomas gastrointestinais ou na permeabilidade intestinal e hipersensibilidade.

NOTA: Pergunta da pesquisa: A exclusão de glúten e/ou caseína modifica o padrão cognitivo, sintomas gastrointestinais ou a permeabilidade intestinal de pacientes com TEA?

Critério de elegibilidade dos estudos e estratégia de busca

A busca de dados foi realizada de forma duplo cega independente. Pela particularidade do tema e pelo número reduzido de artigos na literatura sobre o tema, foram incluídos todos os artigos originais publicados até dezembro de 2016 conforme encontrado nos descritores de Ciências da Saúde (DeCS), disponíveis nas bases de dados: SciELO, PubMed, LILACS e BDNF. Os termos utilizados para a busca foram: (*autismo* ou *autism*

spectrum disorder) e (*gluten free diet* ou *caseins* ou *free diet* ou *diet*) e suas respectivas traduções para o português e espanhol. Além disso, foi realizada busca ativa em banco de dissertações e teses das principais faculdades brasileiras. Nessa primeira etapa não houve utilização de outros filtros no intuito de abordar toda a literatura disponível dentro do foco de interesse (Figura 1). As duplicatas foram resolvidas pelo terceiro pesquisador após compartilhamento da inclusão de todos os artigos no gerenciador de arquivos Zotero (disponível em: <https://www.zotero.org/>).

**Figura 1. Fluxograma utilizado para seleção dos estudos (PRISMA)**

Os critérios de inclusão deste estudo foram artigos originais que contasse com ao menos um indivíduo diagnosticado com TEA em qualquer fase da vida, que fosse submetido a uma dieta de exclusão de glúten e/ou caseína e que o desfecho testasse a associação entre essa exclusão e a melhora ou não de qualquer sintoma cognitivo, gastrointestinal, hipersensibilidade ou na permeabilidade intestinal do TEA. Foram encontrados 49 artigos ao todo e, após a separação dos desfechos de interesse e artigos originais, foram incluídos ao final 22 artigos. Não foi possível a construção da metanálise pela variabilidade dos desfechos encontrados e principalmente pelos vieses encontrados nos artigos.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Foi realizada a inclusão dos artigos conforme os Principais Itens para Análises Sistemáticas e Me-

ta-análises (*PRISMA Statement*)³². Estudos com pelo menos 7 itens atendidos no *check list* do instrumento (desde que o critério fosse pertinente ao desenho) entraram na revisão. Os autores optaram por esse critério uma vez que houve grande variabilidade e diversos problemas metodológicos (falta do grupo controle, não controle da ingestão dietética nos grupos, cálculo da amostra, análise de poder de observação do estudo, entre outros).

RESULTADOS

Nesta revisão, foram incluídos 22 artigos originais do ano de 1990 a 2016, sendo 15 (68,1%) demonstraram resultados positivos e 7 (31,8%) sem associação entre a exclusão do glúten/caseína com os sintomas cognitivos, sintomas no trato gastrointestinal, hipersensibilidade ou na permeabilidade intestinal (*Tabela 2*).

Tabela 2. Estudos que encontraram associação entre dieta sem glúten e/ou sem caseína e os desfechos avaliados

Autor Ano Revista	Tipo de estudo	N avaliado Tempo de isenção da dieta	Exposição (Característica da dieta usada na intervenção)	Desfecho (Como a variável dependente foi avaliada)	Resultados principais
Ghalichi, et al. 2016¹	Ensaio clínico randomizado	80 crianças 6 semanas de intervenção TEA	Sem glúten GSG: Grupo sem glúten vs DR: Dieta Regular	- Cognitivo: escala <i>Gilliam Autism Rating Scale II</i> (GARS 2) - Sintomas gastrointestinais (SGI): questionário <i>ROME II</i>	53,9% SGI ^a SGI Grupo GSG ^b : 40.57% vs. 17.10% (P<0,05) ↓ SGI Grupo DR ^c : 42.45% vs.44.05% ↑ Distúrbios de comportamento: Grupo GSG: 80,03 ± 14,07 vs. 75,82 ± 15,37 (P<0,05) ↓ Grupo DR: 79,92 ± 15,49 vs. 80,92 ± 16,24 ↑
Knivsberg, et al. 2002³⁴	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego	20 crianças 5 a 10 anos 1 ano de intervenção Síndrome autista	Sem glúten, sem caseína. SGSC: Sem glúten, sem caseína vs DR: Dieta regular	Avaliou nível cognitivo, traços autistas, linguagem, coordenação motora, etc. Observação visual, <i>Illinois Test of Psycholinguistic Abilities</i> (ITPA), <i>Diagnosis of Psychotic Behaviour in Children</i> (DIPAB), <i>Leiter Scale</i> , <i>Reynells Sprachtest</i> (testes propostos em estudos)	-SGSC ^d : ↓ todos os sintomas Distanciamento: (p<0,008) Rotinas e rituais: (p<0,014). Resposta a aprendizagem: (p<0,046). Relação social: (p<0,008). Ansiedade: (p<0,025). Empatia: (p<0,025). Contato físico: (p<0,046). Comunicação não verbal: (p<0,046). Contato visual: (p<0,046). Reação ao falar: (p<0,005). Linguagem peculiar: (p<0,046) Julgamento de situações perigosas: (p<0,046); Interesses em geral: (p<0,046) Agitação ou passividade em excesso: (p<0,046). Atenção: (p<0,028). Fatores sociais e emocionais: (p<0,04). Comunicação: (p<0,007) Fatores cognitivos: (p<0,019). Fatores sensoriais e motores: (p<0,083). - Grupo DR: Não houve melhora em nenhum parâmetro.
Reichelt, et al. 1997³⁵	Coorte	134 crianças de 7 países 4 anos de intervenção Síndrome autista	Sem glúten, sem caseína	- Excreção de peptídeo urinário: <i>High performance liquid chromatography</i> (HPLC) - Comportamental: ITPA, DIPAB, <i>Tafford</i>	- Teste ITPA^e: ↓ (p<0,001). - Método DIBAP^f: Isolamento: ↓ (p<0,001). Dificuldade em se comunicar: ↓ (p<0,001). - Método Tafford: ↓ (p<0,005).
Whiteley, et al. 2010³⁶	Randomizado, controlado, cegado	72 crianças 4 a 10 anos 24 meses intervenção TEA	Sem glúten, sem caseína SGSC: Sem glúten, sem caseína vs DR: Dieta regular	- Comportamento autista: <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i> (ADOS) e GARS - Nível de desenvolvimento: <i>Vineland Adaptive Behavior Scale</i> (VABS) - Desatenção e hiperatividade: <i>Attention deficit hyperactivity disorder IV</i> (ADHD-IV)	- ↓ sintomas após 8,12 e 24 meses de intervenção. Grupo SGSC: - ADOS^g: 8 meses → ↓ dificuldade linguagem (p=0,0022). - GARS^h: 12 meses → ↑ interação social. (p=0,0001) - ADHD-IVⁱ: 12 meses → déficit de atenção (p=0,0007) ↓ Hiperatividade (p=0,0188) ↓ - VABS^j: 12 meses → habilidades da vida diária (p=0,0208) ↑
Pedersen, et al. 2014¹²	Recorte ECR (Data Mining)	72 crianças do estudo ScanBrit TEA	Sem glúten, sem caseína	Avaliou as características dos “respondedores e não respondedores”	- Idade de 7 a 9 anos parece ser a idade + respondedora (p<0,05). - ↑ resposta após 12 meses de dieta (p<0,05). - As variáveis: idade, grupo, inclusão no laboratório Sunderland e pontuação ADHD, são potencialmente relevantes para a resposta alimentar da dieta SGSC (p<0,05).

Tabela 2. (continuidade)

Reichelt, et al. 1990³⁷	Ensaio clínico randomizado	15 crianças (10 H 5 M) 3 a 17 anos 12 meses cada intervenção Síndrome autista	Sem glúten, sem caseína Sem caseína, baixo glúten Sem glúten, baixa caseína	- Excreção de peptídeos urinários - Anticorpos - Questionário de comportamento (sem referências)	- ↓ níveis de peptídeos urinários; - ↑ anticorpos para glúten e caseína; - ↑ contato social, problemas alimentares, qualidade do sono, capacidade de aprendizagem, linguagem; - ↓ movimentos estereotipados, automutilação, desatenção.
Cade, et al. 2000³⁸	Ensaio clínico randomizado	150 crianças 3 a 16 anos 1 ano de intervenção	Sem glúten, sem caseína	- Níveis de peptídeos urinários - Níveis de anticorpos sanguíneos - Escala de presença e gravidade dos seguintes sintomas (pontuação 0 a 4):	- Peptídeos urinários e anticorpos ↑ - Todos os sintomas ↓ - Isolamento Social, Contato Visual, Mudez, Habilidade de Aprendizagem e Atividade estereotipada: ↓ da gravidade (p<0,001) - Higiene: manteve pontuação (p<0,001) - Ataque de pânico: ausente pós-intervenção (p<0,001) - Automutilação: ↓ (p<0,001)
Knivsberg, et al. 1995³⁹	Ensaio clínico randomizado	15 crianças 6 a 22 anos 1 ano de intervenção	Sem glúten, sem caseína	- Níveis de peptídeos urinários - Sintomas autistas: <i>Tajford</i> , DIPAB, ITPA	- ↓ significativa nos níveis de peptídeos urinários - Tajford: ↑ todas as pontuações (p<0,001). - DIBAP: todas as crianças ↑ pontuação (p<0,001). - ITPA: ↑ pontuação Antes da dieta: 25,7 ± 5.5 1 ano: 28,5 ± 5.1 (p = 0,007) 4 anos: 32,1 ± 5.1 (p = 0,005)
Whiteley, et al. 1999²⁸	Ensaio clínico randomizado	22 crianças 5 meses de intervenção	Sem glúten	- Questionário com pais e professores: - Relatórios de observações: <i>Behaviour Summarized Evaluation</i> (BSE) - Testes psicométricos: <i>Kaufmann Assessment Battery for Children</i> (K-ABC) - Níveis de peptídeos urinários	- Comunicação: melhorou em 11 / 22 - Atenção de concentração e agressividade: 10/22 - Auto agressão: 9/22 - Afeto e coordenação motora: aumentou em 8/22 - Sono: 7/22 - Observação dos pais Distúrbios motores, instintivos, de atenção, percepção e intelectual: ↓ (p < 0,05) - Observação dos professores: ↓ sintomas 7 de 22 - Níveis de peptídeos urinários: não houve mudança
Herbert, et al. 2013⁴⁰	Estudo de caso	1 criança 5 aos 12 anos	Sem glúten, sem caseína + dieta cetogênica	- Comportamentos típicos do ASD: CARS e Quociente de inteligência (QI) - Crises epilépticas: eletroencefalograma	- CARS^k: pontuação: 49 vs 17 ↓ Classificação: autismo grave → não autista. QI: 70 pontos ↑ pontuação Encefalograma: 14 meses intervenção, livre de crises epilépticas ↓ *sem análise estatística
Knivsberg, et al. 1999⁴¹	Estudo de caso	1 criança 7 anos 2 anos de intervenção	Sem glúten, sem caseína	- Excreção de peptídeos urinários - Observação do comportamento pelos pais e professores, utilizando o método DIPAB - Nível cognitivo e sintomas típicos do TEA: ITPA, <i>Tajford Observation Scheme</i>	- Peptídeos urinários: 73.6 mol vs 3.9 mol. Níveis normalizados ↓ - DIPAB: pontuação 15 vs 1. ↓ Classificação: Isolamento social → comunicação normal - ITPA: ↑ criatividade e habilidades linguísticas. *sem análise estatística
Hsu, et al. 2009⁴²	Estudo de caso	1 menino 3 anos 1 ano de intervenção	Sem glúten, sem caseína	- Coordenação motora, linguagem, compreensão, interação social, desenvolvimento geral: <i>Chinese Child Developmental Inventory</i> (CCDI) - Desenvolvimento mental e psicomotor: <i>Bayley Scale</i> - Crescimento e desenvolvimento: Curvas WHO - Sintomas GI	- ↓ sintomas com 2 meses de intervenção - Contato visual: ↓ - SGI: ↓ (constipação e vômitos pós prandial). - Adaptação à dieta: melhorou - CCDI^m: ↓ - Bayley Scale: ↓ *sem análise estatística

Tabela 2. (continuidade)

Audisio, et al. 2013⁴³	Estudo transversal	30 crianças e adolescente 2 a 14 anos AUTISMO	Sem glúten, sem caseína	Inquérito aos pais avaliando: hiperatividade, contato visual, integração social e SGI	- 86,75% (n=26) ↓ algum sintoma - 60% (n=18) ↓ 4 sintomas RR 1,9 (IC95%= 1,1-1,3) - 30%(n=9) ↓ 3 sintomas SGI: - 80% (n=24) ↓ moderada a intensa. Contato visual: 90% ↓ (n=27) moderada a intensa. Hiperatividade: 90% ↓ (n=27) moderada a intensa. Interação social: 87% ↓ (n=26) moderada a intensa. Seletividade alimentar: 73,3% (n=22) ↑
Pennesi, et al. 2012⁴⁴	Estudo transversal	387 pais e cuidadores Mínimo 1 ano usando a dieta TEA	Sem glúten, sem caseína	Questionário online sobre eficácia da dieta: 90 questões respondidas por pais ou cuidadores	- Vários fatores parecem influenciar sobre um indivíduo ser um “respondedor ou não respondedor”, e ↓ sintomas como: Dieta rigorosa (totalmente isenta), tempo de intervenção (1 a 6 meses ↓ eficácia), presença de sintomas GI, presença de sintomas alérgicos, alergia alimentar diagnosticada e sensibilidade alimentar
Winburn, et al. 2014²²	Estudo transversal	258 pais e 244 profissionais da saúde 258 crianças no total Maioria de 6 a 12 anos 10 meses de estudo TEA	Sem glúten, sem caseína	Questionário direcionado a verificar se usava este tipo de dieta como tratamento e as experiências observadas	- 76 crianças seguindo a dieta - SGI: (54%) ↓ - concentração e atenção: (42%) ↓ - comunicação: (29%) ↓ - interação social: (25%) ↓ - comportamentos repetitivos: (20%) ↓ - 20 crianças em uso da dieta não tiveram mudanças sobre comportamentos repetitivos. - 10 crianças ↑ ansiedade e agressividade.

NOTA: ^aSintomas Gastrointestinais; ^bGrupo Sem Glúten; ^cDieta Regular; ^dSem Glúten Sem Caseína; ^eIllinois Test of Psycholinguistic Abilities; ^fDiagnosis of Psychotic Behaviour in Children; ^gAutism Diagnostic Observation Schedule; ^hWilliam Autism Rating Scale II; ⁱAttention deficit hyperactivity disorder I; ^jVineland Adaptive Behavior Scale; ^kChildhood Autism Rating Scale; ^lQuociente de inteligência; ^mChinese Child Developmental Inventory

Se considerarmos apenas os ensaios clínicos randomizados (ECR) encontrados (13), 8 (61,5%) demonstraram melhora nos desfechos avaliados e 5 (38,4%) não apresentaram mudança significativa entre os grupos. Entre os 4 estudos transversais encontrados 3 (75%) apresentaram melhora nos sintomas avaliados e 1 (25%) sem mudança significativa entre os grupos. Apenas um estudo de coorte foi encontrado e este apresentou resultado positivo para o uso da dieta de isenção. Por fim, foram inclusos 4 estudos de casos, sendo 3 (75%) com mudanças positivas e 1 (25%) sem associação significativa.

Dos 22 artigos, 7 encontraram associação positiva, ou seja, a dieta possibilitou melhora de pelo menos um dos desfechos avaliados e 15 não encontraram essa associação.

Sobre os desfechos avaliados, todos os 22 artigos avaliaram sintomas cognitivos, dentre esses 7 também avaliaram sintomas gastrointestinais, outros 7 a permeabilidade intestinal por meio de níveis de peptídeos urinários e 2 descreveram a hipersensibilidade pelos níveis de anticorpos (Figura 2).

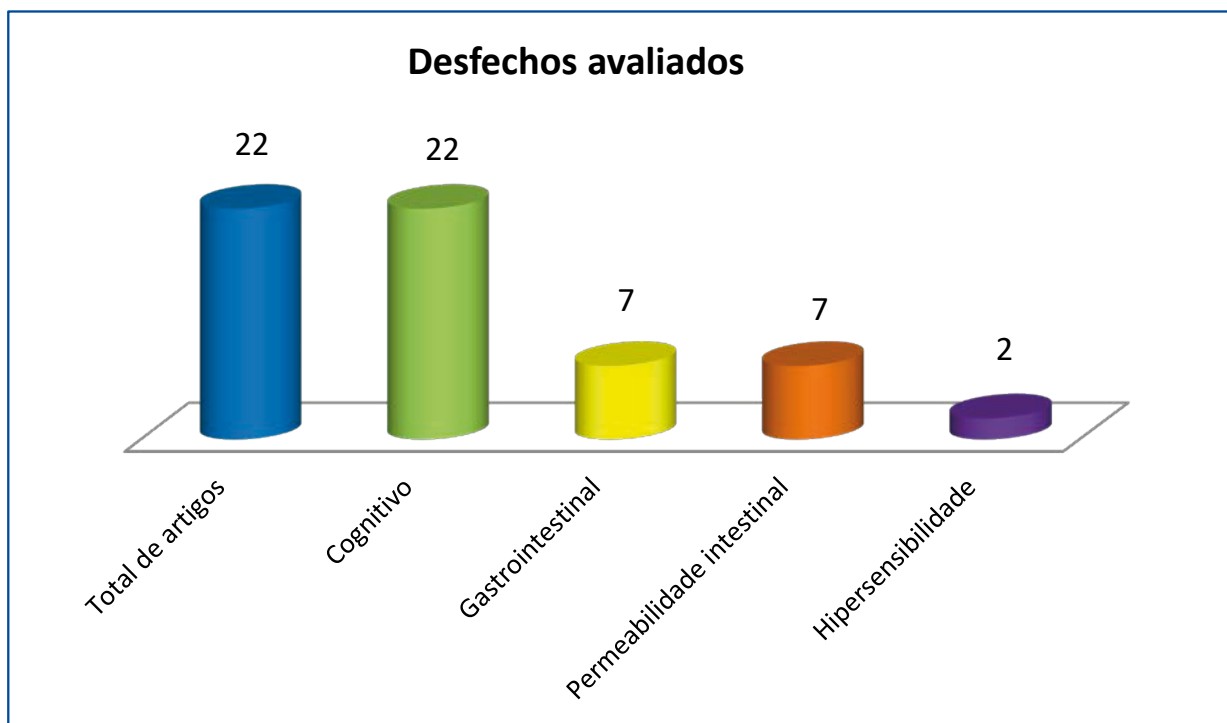


Figura 2. Resumo do número de artigos revisados por tipo de desfecho avaliado

Além da variabilidade dos desfechos investigados, houve grande variação amostral entre os estudos. Com relação ao tamanho da amostra dos ECR, o maior número de pacientes avaliados foi 150 e o menor 7. Nos estudos transversais o número foi maior quando comparado aos ECR, sendo

o menor número de 13 e o maior de 387. A única coorte encontrada avaliou 134 crianças. A [Tabela 3](#) mostra os ECR que não apresentaram associação entre a dieta sem glúten e/ou sem caseína e os desfechos avaliados.

Tabela 3. Ensaios Clínicos Randomizados que não encontraram associação entre dieta sem glúten e/ou sem caseína e os desfechos avaliados

Autor Ano Revista	Tipo de estudo	N avaliado Tempo de isenção da dieta	Exposição (Característica da dieta usada na intervenção)	Desfecho (Como a variável dependente foi avaliada)	Resultados principais
Hyman, <i>et al.</i> 2016 ⁴⁵	Ensaio clínico duplo cego com placebo	14 crianças 3 a 5 anos 30 semanas de intervenção Autismo	Sem glúten, sem caseína	Escala de fezes: <i>Bristol Stool Scale</i> Atividade e atenção: <i>Abbreviated Rating Scale and actigraphy, Conners (1990)</i> Comportamento autista, coordenação motora, relação social, linguagem: <i>Ritvo Freeman Real Life Rating Scale</i>	Não fornece evidências para apoiar o uso.
Sponheim, 1991 ⁴⁶	Ensaio clínico, duplo cego	7 crianças (3 antes da puberdade, 4 após) 6 meses de intervenção Autismo	Sem glúten	Mudanças no comportamento habitual do TEA: <i>Visual Analogue Scale, Real Life Rating Scale</i>	Dieta mostrou efeito negativo, levando a maior isolamento dos participantes. ↑ dos sintomas
Elder, <i>et al.</i> 2006 ⁴⁷	Ensaio Clínico randomizado, cruzado, duplo cego	15 crianças 2 a 16 anos + de 12 semanas de intervenção TEA	Sem glúten, sem caseína Dieta Regular	- Excreção de peptídeos urinários - Comportamento TEA: <i>Childhood Autism Scale (CARS)</i> - Observação direta do comportamento e linguagem: <i>Ecological Communication Orientation Scale (ECOS)</i>	- Profissionais: Não houve evidência estatística de melhora dos sintomas. - Percepção dos pais: ↓ sintomas - CARS^a e ECOS^b: sem melhora significativa - Níveis de peptídeos urinários glúten e para caseína: sem mudança significativa
Seung, <i>et al.</i> 2007 ⁴⁸	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego	13 crianças 2 a 16 anos 6 semanas de intervenção TEA	Sem glúten, sem caseína	- Comunicação verbal e não verbal: analisado por meio de vídeos feitos em casa durante brincadeira com os pais. Teste de Friedman: analisou respostas verbais, imitação verbal, produção lexical. - Comportamento TEA: ECOS e depoimento dos pais	Não houve evidência estatística de melhora dos sintomas.
Johnson, <i>et al.</i> 2011 ⁴⁹	Ensaio clínico Randomizado prospectivo	22 crianças 3 a 5 anos 3 meses de intervenção TEA	Sem glúten, sem caseína Grupo SGSC vs dieta saudável baixo açúcar	Comportamentos típicos do TEA: <i>Mullen Scale, Child Behavior Checklist (CBCL)</i> , vídeo	- Não houve melhora dos sintomas, nem efeito colateral. - Mullen Scale: GFCF houve melhora na linguagem receptiva, porém com valor de $p=0,061$, sem significância estatística. - Placebo → melhora em todos os parâmetros analisados na escala ($p=0,005$).
Harris, 2012 ⁵⁰	Estudo transversal	13 crianças 5 a 12 anos TEA * Como trata-se de estudo transversal não tem tempo de isenção da dieta	Sem glúten, sem caseína	- Questionário de saúde geral, demográficos, SGI e padrões de comportamento. - Questionários de frequência alimentar (QFA) quantitativo e qualitativo: avaliar ingestão - Comportamento autista: CARS - Sintomas GI: <i>Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (GSR)</i>	- Não houve melhora com evidência estatística - Pontuação média de CARS: 43,9 - Pontuação média de GSR: 19,2 Ambas as pontuações não tiveram diferenças entre as dietas. - Percepção dos pais: 100% dos pais do grupo GFCF ($n=7$), relataram ↓ dos sintomas GI e padrões de comportamento.
Irvin, 2006 ⁵¹	Estudo de caso	1 criança 12 anos 5 dias intervenção	Sem glúten, sem caseína	Comportamento auto prejudicial, agressão: avaliados por métodos analógicos e vídeos.	- Não houve melhora no comportamento *sem análise estatística

NOTA: ^aChildhood Autism Rating Scale; ^bEcological Communication Orientation Scale; ^cGastrointestinal Symptoms Rating Scale

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática encontrou 22 artigos originais, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos transversais e estudos de casos. Destes, 15 encontraram associação entre a dieta sem glúten e sem caseína nos pacientes com TEA e a melhora dos sintomas cognitivos, gastrointestinais, permeabilidade intestinal e hipersensibilidade e 7 não encontraram evidências associativas. Analisando esses resultados apenas numericamente, podemos observar que os estudos que encontram associação desta dieta para o tratamento do TEA é maior do que os que não encontraram associação, porém, quando analisamos de forma mais crítica cada estudo, podemos ter uma visão mais ampla deste resultado.

Além da grande heterogeneidade da amostra, que varia em tamanho, sexo, idade e grau de acometimento; foi observada grande variedade de métodos para avaliar os desfechos analisados, existem muitos testes e escalas diferentes com essa finalidade, o que gera falta de padronização entre os estudos⁵³. Podemos citar como exemplo, um estudo que encontrou associação entre a dieta de exclusão e a melhora dos sintomas do TEA através dos testes DIPAB E ITPA³⁴, porém, outro estudo que avaliou os mesmos desfechos com os testes *Childhood Autism Scale* (CARS) e *Ecological Communication Orientation Scale* (ECOS) encontrou resultados contrários, e negou a associação entre a exclusão e melhora dos sintomas⁴⁷.

O delineamento dos estudos também foi um fator muito importante: aqueles que foram melhor desenhados não encontraram associação.

Podemos citar como exemplo, a presença ou ausência do cegamento simples ou duplo. Dos 5 ensaios clínicos randomizados os quais não encontraram associação, 4 eram duplos cegos, e; dos 9 com associação positiva nenhum possuía cegamento de ambas as partes (pesquisador e paciente/pais ou cuidadores), e dois tinham apenas cegamento simples (do paciente). A partir desta observação, o maior número de trabalhos com efeitos positivos pode ser devido ao efeito placebo ou à falta de cegamento duplo. Sabe-se que o placebo pode influenciar os resultados de estudos científicos⁵². A percepção dos pais sobre o efeito da dieta nos filhos com TEA pode induzir viés de observação, uma vez que os pais por saberem que os filhos estão sob algum tratamento já criam expectativa de melhora, ou observam mais intensamente a variabilidade cognitiva do filho e isso pode acarretar maior percepção de melhora quando, na verdade pode não ter havido alteração⁴⁵.

Ainda com relação ao delineamento do estudo, alguns pesquisadores que não encontraram associação^{45,47,48}, se preocuparam em oferecer os alimentos para sua amostra, para assegurar de que realmente seria feita a exclusão do glúten e/ou caseína. Entre os estudos com associação, apenas um adotou essa estratégia¹. A fim de minimizar mais ainda os potenciais vieses, alguns autores fizeram a quantificação da ingestão dos participantes e sua confirmação por meio de filmagens ou recordatórios de 24 horas, e mais uma vez não encontraram associação^{45,47,49}.

Dentre os estudos que mostraram associação positiva, apenas o estudo de Whiteley, *et al*³⁶.

Fez este tipo de controle da ingestão, porém não especificou o método. Em contrapartida, os estudos que encontraram associação entre a exclusão e melhora dos desfechos, foram os que implantaram a dieta por mais tempo. Dentre os oito ECR com associação, 6 estudos fizeram a exposição à dieta por tempo superior a seis meses. Um estudo de coorte, implantou a dieta por 4 anos, expondo grande melhora nos sintomas dos participantes³⁵. Dentre os estudos sem associação, nenhum implantou a dieta por tempo superior a cinco meses. Houve uma pesquisa que testou os efeitos da exclusão por apenas seis semanas⁴⁸. Será que um tempo inferior a dois meses é suficiente para observar os efeitos de uma intervenção? Sugere-se que não, segundo uma análise transversal, que expôs que o curto tempo de intervenção pode ser considerado um viés nessa população, levando-se em conta seus resultados, onde perceberam que os pacientes com TEA em utilização da dieta sem glúten e caseína, apresentaram melhora dos sintomas somente após seis meses da dieta implantada⁴⁵.

Entre as limitações do estudo, pode-se destacar o reduzido número de artigos originais sobre o tema, houve a necessidade de ampliar os critérios de inclusão no que se refere aos desfechos avaliados, como a inclusão de estudos de casos, estudos transversais ou coortes, o que aumenta o número de observações, porém representa uma dificuldade na comparação de dados e ambas as situações (ampliação dos desfechos e de tipos de estudos) podem ser considerados uma limitação presente na revisão. Outro ponto de vista dos estudos observacionais é a causalidade reversa, ou seja, a dificuldade de se estabelecer as relações

causais entre a exposição e o desfecho avaliado. O método científico na área da saúde indica que um estudo nunca é insuperável. Por isso, as teorias iniciais devem ser sempre confirmadas, completadas ou reformuladas a partir da elaboração de novos métodos de pesquisa⁵³. Outro ponto que pode ser considerada como limitação importante foi a falta de padronização no que diz respeito às características dos indivíduos de cada artigo, por grande diferença de idade, sexo, tempo de intervenção e grau de acometimento do transtorno. Por fim, por este motivo não foi possível dar seguimento à metanálise previamente objetivada pelos autores.

Para o nosso conhecimento, mesmo existindo na literatura algumas revisões^{3,20,54}, os mesmos não fizeram a estruturação para os diversos desfechos apresentados no presente estudo, sendo esta revisão mais ampla e atualizada. Além disso, nas revisões encontradas, não se tinha claramente os fatores de inclusão/exclusão ou não estruturado no anagrama adequado. Foi encontrada grande variabilidade do tamanho amostral, idade, tempo de intervenção, falta de cegamento, controle ou análise dietética mais apurada na maioria dos estudos apresentados.

CONCLUSÕES

Não há evidências científicas suficientes para apoiar o uso de uma dieta livre de glúten e/ou caseína em pacientes com Transtorno do Espectro Autista. A maioria dos estudos não fazem um grupo controle adequado não mencionam ou não fazem análise da ingestão alimentar em ambos grupos. Portanto, ainda se faz necessário o

desenvolvimento de estudos melhor delineados, especialmente os ensaios clínicos, randomizados e controlados, com adequado cálculo amostral e com melhor controle sobre os aspectos dietéticos que permitam um poder de observação apropriado para maior segurança nessa prática.

Conflito de interesse: Os autores declaram que não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A.** Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.* 2016; 12(4): 436-42. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>
- Harrington JW, Allen K.** The clinician's guide to autism. *Pediatr Rev.* 2014; 35(2): 62-78. <https://doi.org/10.1542/pir.35-2-62>
- Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, Lancioni G, Rispoli M.** Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spect Dis.* 2010; 4(3): 328-39. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.008>
- American Psychiatry Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). 5. ed. 2013.
- Control CFD.** Estimated prevalence of Autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report.* 2015; (87): 1-21.
- Prevention CDC.** Prevalence of autism spectrum disorders. Atlanta, Geórgia, EUA: Centers for Disease Control and Prevention 2012. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
- Ganz ML.** The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(4): 343-9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.4.343>
- Bonnet-Brilhault F, Malvy J, Tuller L, Prévost P, Zebib R, Ferré S, et al.** A strategic plan to identify key neurophysiological mechanisms and brain circuits in autism. *J Chem Neuroanat.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.11.007>
- Russo FB, Freitas BC, Pignatari GC, Fernandes IR, Sebat J, Muotri AR, et al.** Modeling the Interplay Between Neurons and Astrocytes in Autism Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Biol Psychiatry.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.021>
- Cuscó I, Medrano A, Gener B, Vilardell M, Gallastegui F, Villa O, et al.** Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(10):1795-804. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp092>
- Bertoglio K, Hendren RL.** New developments in autism. *Psychiatr Clin North Am.* 2009; 32(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2008.10.004>
- Pedersen L, Parlar S, Kvist K, Whiteley P, Shattock P.** Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: behavioural and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci.* 2014; 17(5): 207-13. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000082>
- Silva NI.** Relação entre hábito alimentar e síndrome do espectro autista [dissertação]. Piracicaba: *Universidade de São Paulo.* Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz; 2011.
- Baptista PFS.** Avaliação dos sintomas gastrointestinais nos transtornos do espectro do autismo: relação com os níveis séricos de serotonina, dieta alimentar e uso de medicamentos [Dissertação]. *Universidade Presbiteriana Mackenzi;* 2013.
- Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, VandeWater J, et al.** Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. *Pediatrics.* 2010; 125 (Supplement 1): S1-S18. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>
- Andrade AAE, Teodoro MLM.** Família e autismo: uma revisão da literatura. *Contextos Clin.* 2012; 5:133-42. <https://doi.org/10.4013/ctc.2012.52.07>
- Marques MH, Dixe MDAR.** Crianças e jovens autistas: impacto na dinâmica familiar e pessoal de seus pais. *Rev Psiquiatr Clin.* 2011; 38: 66-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832011000200005>
- Pereira AM.** Autismo infantil: Tradução e validação da CARS (Childhood Autism Rating Scale) para uso no Brasil. *J Pediatr.* 2008; 84(6): 487-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572008000700004>
- Schopler E, Mesibov GB.** Diagnosis and assessment in autism. 1. ed. New York: *Springer US;* 1988. <http://doi.org/10.1007/978-1-4899-0792-9>
- Vaz CSY, Aoki K, Freitas L, Gobato, AO.** Dieta sem glúten e sem caseína no Transtorno do Espectro Autista. *CuidArte Enferm.* 2015; 9(1): 92-8.
- Hopf KP, Madren E, Santianni KA.** Use and Perceived Effectiveness of Complementary and Alternative Medicine to Treat and Manage the Symptoms of Autism in Children: A Survey of Parents in a Community Population. *J Altern Complement Med.* 2015; 22(1): 25-32. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0163>

22. Winburn E, Charlton J, McConachie H, McColl E, Parr J, O'Hare A, et al. Parents' and child health professionals' attitudes towards dietary interventions for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(4): 747-57. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1922-8>
23. Nandhu MS, Naijil G, Smijin S, Jayanarayanan S, Paulose, CS. Opioid system functional regulation in neurological disease management. *J Neurosci Res*. 2010; 88(15): 3215-21. <https://doi.org/10.1002/jnr.22463>
24. Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci*. 2003; 6(1): 19-28. <https://doi.org/10.1080/1028415021000042839>
25. Reichelt KL, Knivsberg AM. The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism. *Ann Clin Psychiatry*. 2009; 21(4): 205-11.
26. Reichelt KL, Tveiten D, Knivsberg A-M, Brønstad G. Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. *Microb Ecol Health Dis*. 2012; 23: 1-9. <https://doi.org/10.3402/mehd.v23i0.18958>
27. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998; 351(9103): 637-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4)
28. Whiteley P, Rodgers J, Savery D, Shattock P. A Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings. *SAGE Publ*. 1999; 3(1): 45-65. <https://doi.org/10.1177/1362361399003001005>
29. de Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, Riccio MP, Sapone A, Cariello R, et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *BioMed Res Int*. 2013. 11 page. <https://doi.org/10.1155/2013/729349>
30. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(4): 418-24. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dce4a5>
31. Souza N, Mendonça J, Portari G, Jordao A, Marchini J, Chiarello P. Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Altern Ther Health Med*. 2012; 18(2):19-24.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10): 1006-12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
33. Santos CMdC, Pimenta CADM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enferm*. 2007; 15: 508-11. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
34. Knivsberg AM, Reichelt KL. A Randomised, Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *Nutr Neurosci*. 2002; 5(4): 251-61. <https://doi.org/10.1080/10284150290028945>
35. Reichelt WH, Knivsberg A, Nodland M, Stensrud M, Reichelt KL. Urinary peptide levels and patterns in autistic children from seven countries, and the effect of dietary intervention after 4 years. *Dev Brain Dysfunct*. 1997; 10: 44-55.
36. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg A, Ludvig K, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2010; 13(2): 87-100. <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>
37. Reichelt K, Ekrem J, Scott H. Gluten, milk proteins and autism: Dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *J Appl Nutr*. 1990; 42(1): 1-11.
38. Cade R, Privette M, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, et al. Autism and Schizophrenia : Intestinal Disorders. *Nutr Neurosci*. 2000; 3(1): 37-41. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2000.11747303>
39. Knivsberg AM, Reichelt KL, Magne N. Autistic Syndromes and Diet: a follow - up study. *Scand J Educ Res*. 1995; 39(3): 223-36. <https://doi.org/10.1080/0031383950390304>
40. Herbert MR, Buckley JA. Autism and Dietary Therapy: Case Report and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2013; 28(8): 975-82. <https://doi.org/10.1177/0883073813488668>
41. Knivsberg AM, Reichelt KL, Nødland M. Dietary Intervention for a Seven Year Old Girl with Autistic Behaviour. *Nutr Neurosci*. 1999; 2(6): 435-9. <https://doi.org/10.1080/1028415X.1999.11747297>
42. Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang CM, Wong MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. *Chang Gung Med J*. 2017; 32(4): 459-65.
43. Audisio A, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2013; 33(3): 39-47. <https://doi.org/10.12873/333glutencasein>
44. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. 2012;15(2):85-91. <https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000003>
45. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Peck R, Morris DD, Wang H, et al. The Gluten-Free/ Casein-Free Diet : A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46(1): 205-20. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>

46. **Sponheim E.** Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1991; 111(6): 704-7.
47. **Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L.** The Gluten-Free, Casein-Free Diet In Autism : Results of a Preliminary Double Blind Clinical Trial. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36(3): 413-20.
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0079-0>
48. **Seung H, Rogalski Y, Shankar M, Elder JH.** The Gluten-and Casein-Free Diet and Autism: Communication Outcomes From a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *J Med Speech Lang Pathol.* 2007; 15(4): 337-45.
49. **Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K.** Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. *J Dev Phys Disabil.* 2011; 23: 213-25.
<https://doi.org/10.1007/s10882-010-9217-x>
50. **Harris C, Card B.** A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complement Ther Med.* 2012; 20(6): 437-40.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.08.004>
51. **Irvin DS.** Using analog assessment procedures for determining the effects of a gluten-free and casein-free diet on rate of problem behaviors for an adolescent with autism. *Behav Interv.* 2006; 21(4): 281-6.
<https://doi.org/10.1002/bin.205>
52. **Price DD, Finnis DG, Benedetti F.** A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annu Rev Psychol.* 2008; 59(1): 565-90.
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>
53. **Cañon-Montañez W.** El método científico en las ciencias de la salud. *Rev Cuid.* 2011; 2(1): 94-5.
<http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v2i1.43>
54. **Whiteley P, Shattock P, Knivsberg A-M, Seim A, Reichelt KL, Todd L, et al.** Gluten - and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* 2012; 6: 344.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00344>