

Ingestão alimentar e fatores associados a Etiopatogênese do Transtorno do Espectro Autista

Food intake and factors associated with Etiopatogenesis of Autistic Spectrum Disorder

DOI:10.34119/bjhrv4n1-096

Recebimento dos originais: 05/12/2020

Aceitação para publicação: 13/01/2021

Pedro Costa Oliveira

Acadêmico

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, (MG),
Brasil

Endereço: Rua G, 205 - Bairro Paraíso - Ponte Nova - MG - Cep: 35430-302

E-mail: pcoliveira1@hotmail.com

Gustavo de Godoi Teixeira

Acadêmico

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, (MG),
Brasil

Endereço: Rua G, 205 - Bairro Paraíso - Ponte Nova - MG - Cep: 35430-302

E-mail: gutygodoi@hotmail.com

Renato Merlone Rubio

Acadêmico

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, (MG),
Brasil

Endereço: Rua G, 205 - Bairro Paraíso - Ponte Nova - MG - Cep: 35430-302

E-mail: rubiorenato.rr@gmail.com

Matheus Pereira Vieira

Acadêmico

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, (MG),
Brasil

Endereço: Rua G, 205 - Bairro Paraíso - Ponte Nova - MG - Cep: 35430-302

E-mail: matheus-pvieira@outlook.com

Desirre Moraes Dias

Doutorado

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, (MG),
Brasil

Endereço: Rua G, 205 - Bairro Paraíso - Ponte Nova - MG - Cep: 35430-302

E-mail: desirremoraes@hotmail.com

Alcimar de Melo Rosa

Pós-Graduação

Instituição: Rede De Saúde Mater Dei

Endereço: Rua Antônio Garavini, 234, apto 202. Bairro Vila Oliveira. Ponte Nova,
Minas Gerais. CEP: 35430-124
E-mail: alcimar.melo@hotmail.com

Marli do Carmo Cupertino

Doutorado

Instituição: Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, (MG),
Brasil

Endereço: Rua G, 205 - Bairro Paraíso - Ponte Nova - MG - Cep: 35430-302

E-mail: marli.cupertino@ufv.br

RESUMO

Introdução: O diagnóstico do transtorno do espectro autista (TEA) tem aumentado significativamente na última década. O TEA não possui etiologia bem definida e a sintomatologia está relacionada a comprometimento no comportamento e interação social, além de distúrbios neurológicos com frequentes alterações alimentares, sugerindo intervenções nutricionais para melhora do quadro. **Objetivo:** Analisar a ingestão alimentar e alterações gastrointestinais, além de fatores associados a etiopatogênese do TEA em crianças. **Métodos:** Realizou-se estudo transversal através de questionários aplicados aos pais e profissionais que trabalham com as crianças, que recebem educação especial em um município de referência regional. **Resultados:** A exposição a fatores estressantes pré-natais e cólicas nos primeiros meses de vida foram relatados, respectivamente, em 89% e 100% das crianças com TEA. Em relação à ingestão alimentar, as crianças não apresentaram seletividade alimentar quanto à textura, temperatura, cor e características organolépticas dos alimentos, o que contribui para o aumento da diversidade alimentar e melhor adequação dos nutrientes. Foi observada alta aceitação para lácteos e alimentos com glúten, no entanto, isso não significou aumento da ocorrência de alterações gastrointestinais. **Conclusão:** Conclui-se que a ingestão alimentar e as alterações gastrointestinais de crianças com TEA desse estudo não apresentaram padrões diferentes de crianças normais. Porém fatores estressantes pré-natais e cólicas nos primeiros meses de vida são sugestivos de estarem associados ao desenvolvimento do TEA.

Palavras-chave: pediatria, comportamento alimentar, transtorno autístico.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of autism spectrum disorder (ASD) has increased significantly in the last decade. The ASD does not have a well-defined etiology and the symptoms are related to impaired behavior and social interaction, in addition to neurological disorders with frequent eating disorders, suggesting nutritional interventions to improve the condition. **Objective:** To analyze food intake and gastrointestinal changes, in addition to factors associated with ASD etiopathogenesis in children. **Methods:** A cross-sectional study was conducted through questionnaires applied to parents and professionals who work with children, who receive special education in a municipality of regional reference. **Results:** Exposure to prenatal stressors and colic in the first months of life were reported, respectively, in 89% and 100% of children with ASD. Regarding food intake, the children did not show food selectivity regarding the texture, temperature, color and organoleptic characteristics of the food, which contributes to increased food diversity and better adequacy of nutrients. High acceptance was observed for dairy and gluten foods; however, this did not mean an increase in the occurrence of gastrointestinal changes. **Conclusion:** It is concluded that the food intake and gastrointestinal changes of

children with ASD in this study did not present different patterns than normal children. However, prenatal stressors and colic in the first months of life are suggestive of being associated with the development of ASD.

Keywords: pediatrics, eating behavior, autistic disorder.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é caracterizado por comprometimento no desenvolvimento neurológico, alterações nas interações sociais e nas habilidades de comunicação, que podem ser acompanhadas por estereotípias e processamento sensorial anormal (1). Nos últimos anos tem sido observada um aumento na taxa de incidência de TEA em crianças. Tal fato deve-se a um aumento real no número de casos, aliado a melhorias das técnicas de diagnóstico, que evoluíram significativamente junto às práticas de observação médicas (2,3). De acordo com o Centro de controle de Doenças (Center for Disease Control/ CDC), dos Estados Unidos da América, a taxa de prevalência de TEA, em crianças, no ano de 2018, foi de 1 criança diagnosticada a cada 59 crianças, representando um aumento na taxa de incidência de 150% desde 2000 (4).

Comumente os sintomas do transtorno começam na infância e tendem a persistir na adolescência e na vida adulta. Por se tratar de um espectro os sintomas são variáveis podendo pessoas com TEA viver de forma independente e outras terem deficiências graves e requerem cuidados e apoio ao longo de toda a vida (3,5). Ainda existem muitas lacunas de conhecimento sobre a doença, necessitando mais pesquisas sobre estratégias de diagnóstico precoce, determinação de possíveis fatores de risco e estratégias para atender às crescentes necessidades comportamentais, educacionais, residenciais e ocupacionais dessa população (6). Intervenções psicossociais, como programas de tratamento comportamental e treinamento de habilidades dos pais, podem reduzir as dificuldades na comunicação e no comportamento social, já que em todo o mundo, as pessoas com diagnóstico do transtorno estão sujeitas a estigma, discriminação e violações dos direitos humanos, com acesso a serviços e suporte (3).

Atualmente supõe-se que a etiopatogênese da doença seja multifatorial, incluindo fatores ambientais e genéticos (7). Dentre os fatores genéticos, destacam-se expressão alterada de genes em 0 a 20% dos indivíduos, evoluindo para uma falha na conexão neural, no desenvolvimento encefálico e na morfologia entre as terminações dendríticas na sinapse presente em 40% dos autistas (8–10). Além da influência genética, os fatores pré, peri e pós-natal como: exposição a fármacos teratogênicos, dieta materna, infecções,

baixo peso ao nascer, intercorrência na gravidez ou no parto, como hipóxia do recém-nato, e influencia de doenças autoimune, também, estão relacionadas a etiologia (1,11,12). Há várias hipóteses que tentam explicar a intensidade dos sintomas emocionais e comportamentais ou o aumento do limiar sensitivo característico do TEA. Sugere-se que as alterações neurológicas possam ser devidas ao estresse oxidativo que ocorre no desenvolvimento precoce do tecido cerebral e à redução da barreira antioxidante (13).

Relacionado ao trato gastrointestinal há relação do TEA com seletividade e recusa alimentar, diarreias, flatulências e desnutrição (14,15). Dietas restritivas sem glúten e caseína, além de uso de prebióticos e antibióticos específicos são terapêuticas promissoras, por regularem positivamente microbiota intestinal, reduzir doenças inflamatórias associadas e aliviar a sintomatologia intestinal (16). Porém ainda existem diversas lacunas no conhecimento científico a cerca dos benefícios e malefícios, que essa alimentação e suplementação específica pode acarretar ao desenvolvimento psicomotor de crianças com diagnóstico do TEA. Além disso, existe a necessidade de um acompanhamento nutricional adequado com o objetivo de suprir as necessidades nutricionais individuais, promovendo a melhoria das funções fisiológicas do organismo (1,17). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão alimentar e a presença de sintomas gastrointestinais, bem como possíveis fatores estressantes durante a gestação ou parto, que podem estar associados a etiologia do TEA nas crianças.

2 METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (CEP/FADIP – CAAE: 76529817.3.0000.8063). A coleta de dados foi realizada no ano de 2019 na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) localizada no município de Ponte Nova (PN), Minas Gerais, Brasil. A APAE/PN recebe alunos de 7 cidades da microrregião de Ponte Nova, totalizando uma população total de 90 mil pessoas assistidas. Atualmente, a associação possui cerca de 250 (duzentos e cinquenta) alunos de 0 a 62 anos de idade, diagnosticadas com diversas patologias, dentre elas o TEA. Foram incluídas, no estudo, nove das doze crianças com diagnóstico médico de TEA assistidas pela APAE/PN. Foram excluídas do estudo três crianças devido o não interesse dos pais/responsáveis na participação.

Os dados foram coletados através de dois questionários. O primeiro foi aplicado aos pais/responsáveis pelas crianças portadoras de TEA, e o segundo aplicado aos profissionais de saúde e educadores que trabalham diretamente com as crianças. Em

ambos questionários foram coletadas informações sobre a ingestão alimentar e a presença de sintomas gastrointestinais (seletividade alimentar, possíveis comorbidades intestinais, intolerância a algum tipo de alimento, etc). Do questionário aplicado aos pais ou responsáveis obteve-se informações adicionais sobre possíveis características durante a gestação ou parto, que podem estar associados ao desenvolvimento do TEA nas crianças.

3 RESULTADOS

As crianças participantes do estudo tinham idade entre 5 e 15 anos, sendo 89% do sexo feminino e 11% do sexo masculino. De acordo com o questionário de ingestão alimentar a maioria das crianças apresentaram boa aceitação para todos os diferentes tipos de alimentos investigados. Todas as crianças apresentaram boa aceitação para iogurte e leite fermentado, sendo que 67% apresentaram a mesma aceitação para o leite e lácteos em geral. Quanto a aceitação, 89% aceitam bem sal, alimentos quentes, e ácidos, e 78% ingerem alimentos amargos. Foi observada uma elevada ingestão de substâncias não alimentícias (45%) e de alimentos atípicos, como farinhas, batatas e milho crus (34%) (Tabela 1).

Tabela 1. Questionário de ingestão e aceitação de diversos tipos de alimentos pelas crianças diagnosticadas com TEA

ALIMENTO	Recusa sempre	Recusa às vezes	Nunca experimentou	Aceita sempre
1-Salgadinhos/batata frita	33%	11%		56%
2-Doces/ pipocas doces/pirulitos	33%	11%		56%
3-Carboidratos (macarrão/ pão)	11%	22%		67%
4-Proteínas (carne)	22%	22%		56%
5-Leite	11%	22%		67%
6-Lipídeos (alimentos gordurosos)	33%			67%
7-Lácteos/ Queijo		33%		67%
8-Frutas	11%			89%
9-Verduras	22%	22%		56%
10-Sal			11%	89%
11-Iogurte, Leite Fermentado				100%
12-Alimentos frios		22%		78%
13-Alimentos quentes	11%	11%	11%	56%
14-Alimentos crocantes	11%	11%		78%
15-Alimentos pastosos - cremes	33%	11%		56%
16-Alimentos grudentos - chiclete	22%	11%	11%	56%
17-Alimentos amargos – jiló	33%	11%	22%	34%
18-Alimentos macios - bolo	11%	11%		78%
19-Alimentos ácidos - limão	11%	11%	11%	67%
20-Substâncias não alimentícias - solo/terra, moedas, carvão, giz, tecido, etc	22%		33%	45%
21-Alimento atípicos - farinhas e legumes crus/ batata e milho cru	22%	22%	22%	34%

A anamnese e questionário familiar (Tabela 2) mostrou que 89% das crianças tiveram mães que passaram por situação de estresse durante a gravidez. Além disso, todas as crianças apresentaram cólicas nos 3 primeiros meses de vida e nenhuma criança apresenta nenhum tipo de alergia.

Tabela 2. Alterações gastrointestinais, além de fatores associados a etiopatogênese do TEA em crianças

	Sim	Não
A criança apresenta alguma alteração do trato gastrointestinal	33%	67%
A criança apresenta seletividade à algum tipo de alimento	33%	67%
A criança apresenta refluxo gastroesofágico	11%	89%
A criança apresenta durante os primeiros meses de vida cólicas intensas	100%	0%
A criança faz alguma dieta restritiva	11%	89%
A criança tem alguma alergia alimentar	0%	100%
Tipo de parto: cesárea/vaginal	56% C	44% V
Alguma intercorrência durante o parto	33%	67%
A criança recebeu aleitamento materno exclusivo	78%	22%
O pai biológico fez uso de drogas ilícitas ou lícitas	34%	66%
A mãe durante a gestação fez uso de algum tipo de droga ilícita ou lícita	11%	89%
Mãe teve alguma patologia durante a gravidez	11%	89%
Mãe passou por situação de estresse durante a gravidez	89%	11%
A criança esteve presente em situações de estresse familiar	44%	56%

4 DISCUSSÃO

A criança autista frequentemente possui uma condição alimentar alterada, marcada por especificidade, recusa e indisciplina alimentar, podendo acarretar consequências que variam entre obesidade a carência nutricional. Tais características são individuais e estão frequentemente relacionadas aos níveis do transtorno e poder socioeconômico (15,16). Alterações intestinais podem promover maior produção e absorção de neurotoxinas desencadeando alterações neurológicas no indivíduo. Isso, por sua vez, explicaria as alterações comportamentais e cognitivas dos indivíduos com TEA, que tem a microbiota intestinal com anormalidades (18). O ato de se alimentar, o ritual de sentar-se à mesa e parar as atividades correntes é aprendido socialmente. A criança reproduz o seu convívio por imitação. Uma vez que o jovem autista possui déficits na componente interação social, esse ato fica comprometido, podendo acarretar déficits nutricionais (19,20).

No presente estudo alimentos ácidos e ricos em oxalatos, como laranja e limão, tiveram 67% de aceitação pelos indivíduos estudados. Konstantynowicz e colaboradores (2012) dosaram a quantidade de oxalato sérico em pacientes autistas e a quantidade encontrada foi 3 vezes maior que a recomendada. Contrariamente, Kawicka e Regulska-

Ilow (2013) observaram, que autistas tendem a preferir dietas pobres em oxalato (ingestão inferior a 40-50mg/dia). Acredita-se que o oxalato pode aumentar as expressões clínicas do transtorno nos pacientes, assim um dos alimentos de ingestão diminuída em pacientes com espectro autista é o limão.

Todas as crianças do estudo apresentaram boa aceitação lácteos. Os iogurtes e leite fermentados constituem um grupo de alimentos com grande valor nutricional, uma vez que são fontes de proteínas e minerais como o cálcio. Este mineral é fundamental para a formação e a manutenção da estrutura óssea do organismo (21,22). Assim a elevada ingestão desses alimentos observada nas crianças avaliadas pode ser considerada um fator que contribui para o adequado desenvolvimento ósseo. Em contrapartida, a caseína, proteína do leite, pode ser mal digerida, gerando náuseas, gases distensão abdominal, diarreia e febre (14).

Alimentos embutidos, processados ou geralmente conhecidos por frios, são ricos em corantes, sódio, temperos industrializados e ácidos, constituindo um difícil equilíbrio para a flora intestinal. Sabendo disso, esse tipo de alimentação deve ser evitado, pois, é comprovado que estimulam a hiperatividade, devendo ser restrito na dieta alimentar autista (23). Os salgadinhos e batata frita apresentaram elevada aceitação pelas crianças avaliadas. Alimentos ultraprocessados com alto índice de sódio, corantes, temperos industrializados e ácidos, dificultam a digestão e causam prejuízo à microbiota intestinal, contribuindo para o aparecimento de situações como diarreia, irritabilidade e recusa alimentar aos outros alimentos, porém trata-se de um padrão semelhante a de crianças sem diagnóstico de TEA (23,24).

Os cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo são constantemente associados a uma dieta restritiva ao glúten e a caseína (principal proteína do leite e seus derivados) (24,25). Knivsberg et al., (2003) demonstrou a redução do comportamento autista e melhoria das habilidades de comunicação em crianças autistas submetidas a uma dieta com restrição do glúten e da caseína. Ambas as proteínas não são digeridas completamente, gerando peptídeos que podem agir como substâncias opiláceas, explicando possíveis psicopatologias autistas (26,27).

Os resultados deste estudo revelaram que as crianças autistas apresentam elevada aceitação (67%) para alimentos gordurosos. O elevado consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas pode levar a ocorrência da obesidade, dislipidemias, elevação do triglicérido no sangue, aumentando as possibilidades de infartos e acidentes vasculares cerebrais (28). Em contrapartida, o elevado consumo de gorduras poli-insaturadas está

relacionado com melhoras comportamentais e cognitivas. Um estudo realizado por El-ansary et al., (2019) revelou que o aumento de ácidos graxos poli-insaturados, como o ômega 6, no sangue de pacientes com TEA aliviou sintomas comportamentais importantes, incluindo os que estão presentes na Tríade de Wing, como a falta de contato visual. Por outro lado, esse mesmo estudo revelou que crianças autistas tem baixo consumo de alimentos fontes de ácidos graxos poli-insaturados (peixes, carnes e oleaginosas), que são responsáveis pela captação de glicose nos astrócitos e pela regulação do metabolismo energético no córtex cerebral (29).

Este estudo mostrou que quase 90% das crianças avaliadas apresentavam uma boa aceitação para frutas. Este grupo alimentar apresenta elevadas concentrações de vitaminas (especialmente do complexo B e vitamina C) e minerais, que são micronutrientes imprescindíveis para o desenvolvimento metabólico e nutricional da criança autista. Além de apresentar elevado conteúdo de fibras alimentares que auxiliam na melhoria da microbiota intestinal, acarretando em melhor funcionamento intestinal (30,31). Segundo Berlanga (2017) transtornos mentais como TEA podem ser explicados por deficiências dietéticas de vitaminas e minerais, sendo que a boa aceitação por frutas pelos participantes dessa pesquisa pode correlacionar com uma ingestão adequada desses micronutrientes e de fibras alimentares.

Dentre as crianças avaliadas somente 33% apresentavam algum tipo de desconforto gastrointestinal. Contrariamente, Kouser et al. (2013) demonstraram que os problemas gastrointestinais em crianças com TEA são constantemente relatados. Assim, é cada vez mais recomendada a retirada gradativa de alimentos ricos em carboidratos e lipídeos, de forma a amenizar o efeito negativo desses nutrientes no paciente autista (14,32). Por outro lado, Ferguson et al. (2019) avaliaram a ingestão alimentar e sintomas gastrointestinais de 120 crianças com TEA e concluíram que não existe associação significativa entre a ingestão de macronutrientes e micronutrientes e os sintomas gastrointestinais previamente observados nas crianças.

Este estudo revelou que todos os responsáveis pelas crianças relataram que as mesmas tiveram cólicas durante a fase de lactação. A cólica é comum em cerca de 5 a 19% das crianças no primeiro ano de vida, e embora a etiopatologia ainda não seja bem definida, acredita-se que tenha relação com quadros de enxaqueca e consumo de proteínas do leite de vaca (33,34,35).

Oito das nove mães entrevistadas relataram ter passado por algum tipo de estresse durante a gravidez. O estresse durante a gestação é um fator de risco para

desenvolvimento do autismo (36). Isso porque o estresse psicológico na gravidez pode elevar os níveis de interleucina6 (IL-6), citocina pró-inflamatória secretada por mastócitos. O aumento dos níveis dessa citocina leva a um aumento das respostas inflamatórias, causando alteração da barreira intestinal, o que permite a passagem de moléculas neurotóxicas para o sistema nervoso central que podem invadir o cérebro, contribuindo para o desenvolvimento do autismo (37). Além disso, o estresse também se associa à gravidade dos sintomas nos indivíduos com TEA. Assim, a exposição a fatores estressantes pré-natais apresenta-se como um preditor significativo da severidade dos sintomas do TEA e das habilidades de comunicação entre crianças com autismo (38).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo demonstrou que as crianças autistas apresentaram boa aceitação para frutas e verduras, além de alimentos ricos em gorduras, carboidratos e proteínas, o que contribuiu para o aumento da diversidade alimentar nessa população e melhor adequação dos nutrientes.

Além disso, foi observado uma elevada aceitação para leite e derivados e para alimentos que contêm glúten, no entanto isso não significou em aumento da ocorrência de sinais e sintomas gastrointestinais nessas crianças. Assim, a ingestão alimentar e as alterações gastrointestinais de crianças com TEA no presente estudo não apresentaram padrões diferentes de crianças normais.

Já com relação ao comportamento materno, verificou-se que a maioria das mães foram expostas a situações estressantes durante a gravidez, além de todas as crianças incluídas terem tido cólicas fortes nos primeiros meses de vida, podendo estes fatores estarem associados a etiopatogênese do transtorno.

REFERÊNCIAS

1. Satterstrom FK, Walters RK, Singh T, Wigdor EM, Lescai F, Demontis D, et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci.* 2019;1–5.
2. Ren M, Mokrani A, Liang H, Ji K, Xie J, Ge X, et al. Dietary Chromium Picolinate Supplementation Affects Growth, Whole-Body Composition, and Gene Expression Related to Glucose Metabolism and Lipogenesis in Juvenile Blunt Snout Bream, *Megalobrama amblycephala*. *Biol Trace Elem Res.* 2018;1–11.
3. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 2012;5(3):160–79.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years. *MMWR Surveill Summ [Internet].* 2014;63(2):1–21.
5. Gomes PTM, Lima LHL, Bueno MKG, Araújo LA, Souza NM. Autismo no Brasil, desafios familiares e estratégias de superação: revisão sistemática. *J Pediatr.* 2015;92(2):111–21.
6. Sanchack KE, Thomas CA. Autism spectrum disorder: Primary care principles. *Am Fam Physician.* 2016;94(12):972–9.
7. Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim BN, Kim J, et al. A short review on the current understanding of autism spectrum disorders. *Exp Neurobiol.* 2016;25(1):1–13.
8. Dhillon S, Hellings JA, Butler MG. Genetics and Mitochondrial Abnormalities in Autism Spectrum Disorders: A Review. *Current Genomics.* 2011;(913):322–32.
9. Miles JH. Autism spectrum disorders-A genetics review. *Genet Med.* 2011;13(4):278–94.
10. Ghafouri-Fard S, Namvar A, Arsang-Jang S, Komaki A, Taheri M. Expression Analysis of BDNF, BACE1, and Their Natural Occurring Antisenses in Autistic Patients. *J Mol Neurosci [Internet].* 2019.
11. Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism. *J Toxicol Environ Heal - Part B Crit Rev.* 2006;9(6):485–99.
12. Tan M, Yang T, Zhu J, Li Q, Lai X, Li Y, et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reprod Toxicol [Internet].* 2019.
13. Waligóra A, Waligóra S, Kozarska M, Damasiewicz-Bodzek A, Gorczyca P, Tyrpień-Golder K. Autism spectrum disorder (ASD) – biomarkers of oxidative stress and methylation and transsulfuration cycle. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):771–88.

14. Carvalho JA de, Santos CSS, Carvalho MP de, Souza. LS de. Nutrição e Autismo. *Rev Científica do ITPAC*. 2012;5:3–9.
15. Cupertino MC, Resende MB, Veloso IF, Carvalho CA, Duarte VF, Ramos GA. Transtorno do espectro autista: uma revisão sistemática sobre aspectos nutricionais e eixo intestino-cérebro *Autism. ABCS Heal Sci*. 2019;44(2):103–7.
16. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*. 2019;11(11):1–21.
17. Andreo Martínez P, García Martínez N, Sánchez Samper E. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. *Rev Discapacidad, Clínica y Neurociencias*. 2017;4(2):52–8.
18. Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutr Rev*. 2016;74(12):723–36.
19. De Paula F., Silvério GB, Jorge RP, Felício PVP, Melo LA, Braga T. Transtorno do espectro autista: impacto no comportamento alimentar. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020;3(3): 5509-5023
21. Kawicka A, Regulska-Ilow B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Państwowego Zakładu Hig*. 2013;64(1):1–12.
22. Konstantynowicz J, Porowski T, Zoch-Zwierz W, Wasilewska J, Kadziela-Olech H, Kulak W, et al. A potential pathogenic role of oxalate in autism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):485–91.
23. Muniz LC, Madruga SW, Araújo CL. Consumo de leite e derivados entre adultos e idosos no Sul do Brasil: Um estudo de base populacional. *Cienc e Saude Coletiva*. 2013;18(12):3515–22.
24. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med*. 2003;228(6):639–49.
25. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. Withdrawn: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;4(1):CD003498.
26. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. Effect of a Dietary Intervention on Autistic Behavior. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2003;18(4):248–57.
27. Berlanga RB. Intervención nutricional en niños con autismo [thesis]. Murcia: Universidad Católica San Antonio; 2007.
28. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(9):1067–79.

29. Panjwani AA, Ji Y, Fahey JW, Palmer A, Wang G, Hong X, et al. Maternal Dyslipidemia, Plasma Branched-Chain Amino Acids, and the Risk of Child Autism Spectrum Disorder: Evidence of Sex Difference. *J Autism Dev Disord*. 2019.
30. El-Ansary A, Chirumbolo S, Bhat RS, Dadar M, Ibrahim EM, Bjørklund G. The Role of Lipidomics in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagnosis Ther*. 2019;(0123456789).
31. Queiroz-Monici KDS, Costa GEA, Da Silva N, Reis SMPM, De Oliveira AC. Bifidogenic effect of dietary fiber and resistant starch from leguminous on the intestinal microbiota of rats. *Nutrition*. 2005;21(5):602–8.
32. Kouser M, Speed HE, Dewey CM, Reimers JM, Widman AJ, Gupta N, et al. Loss of predominant shank3 isoforms results in hippocampus-dependent impairments in behavior and synaptic transmission. *J Neurosci*. 2013;33(47):18448–68.
33. Ferguson BJ, Dovgan K, Severns D, Martin S, Marler S, Gross Margolis K, et al. Lack of Associations Between Dietary Intake and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10(July):1–6.
34. Gelfand AA. Infant Colic. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2016;23(1):79–82.
35. Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Van Eijk JTM, Gubbels JW, Douwes AC, Van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):398–403.
36. Grossi E, Migliore L, Muratori F. Pregnancy risk factors related to autism: An Italian case-control study in mothers of children with autism spectrum disorders (ASD), their siblings and of typically developing children. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(4):442–9.
37. Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourembanas S, Theoharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-Review and proposal. *BMC Pediatr*. 2012;12:1–12.
38. Varcin KJ, Alvares GA, Uljarević M, Whitehouse AJO. Prenatal maternal stress events and phenotypic outcomes in Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2017;10(11):1866–77.