

## Restrição de glúten e caseína em pacientes com transtorno do espectro autista

### *Gluten and casein restriction in patients with autistic spectrum disorders*

Yara Rodrigues Amaro Pimentel<sup>1</sup>, Camila Teodoro Rezende Picinin<sup>1</sup>, Daniele Caroline Faria Moreira<sup>1</sup>, Érika Aparecida Azevedo Pereira<sup>1</sup>, Marco Antônio Olavo Pereira<sup>1</sup>, Brunna Sullara Vilela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário do Sul de Minas

<sup>2</sup>Nutricionista, Mestre em Clínica Médica – UNICAMP, Professora titular do curso de Nutrição do Centro Universitário do Sul de Minas

Email para contato: [brunna\\_vilela@yahoo.com.br](mailto:brunna_vilela@yahoo.com.br) - Brunna Sullara Vilela

#### Palavras-chave

Autismo  
Glúten  
Caseína

O transtorno do espectro autista interrompe processos normais de desenvolvimento social, cognitivo e comunicativo, manifestando-se normalmente até os três anos de idade e prevalência no sexo masculino. Estudos buscam fatores que possam contribuir para a redução da manifestação de sintomas ou características específicas. O principal objetivo foi avaliar a presença de alterações comportamentais e sintomas de distúrbios gastrointestinais em decorrência da restrição de glúten e caseína em portadores do autismo. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Sul de Minas e realizado na Fundação Varginhense de Assistência de Excepcionais em Varginha - Minas Gerais, no segundo semestre de 2015. Foram avaliados 8 autistas com idade entre 2 e 25 anos. Após orientação aos pais, houve intervenção dietética, sugerindo a restrição da caseína por 4 semanas e posteriormente do glúten por 7 semanas, totalizando 11 semanas de restrição. Todos os voluntários apresentaram melhora em pelo menos um dos sintomas característicos do transtorno. O sintoma que apresentou maior evolução foi a agressividade em 62,5% (n=5), seguido da estereotipia em 50% (n=4) dos voluntários ( $p = 0,01$ ). Com relação aos sintomas gastrointestinais, quatro mães relataram melhora após restrição do glúten e caseína. Em conclusão, observou-se que a restrição dessas proteínas gera melhora dos sintomas apresentados que pode impactar na qualidade de vida dos indivíduos com o transtorno do espectro autista. No entanto, mais estudos randomizados, controlados, com cálculo amostral são necessários para confirmar os efeitos dessa dieta.

#### Keywords

Autism  
Gluten  
Casein

*Autistic Spectrum Disorder interrupts regular social, cognitive, and communication development process. Most of the time, it manifests itself until three years old, prevailing on males. Studies search for factors which contributes to symptoms or specific characteristics manifestations. The aim was to evaluate behavioral changes and gastrointestinal disturbances symptoms caused by gluten and casein restrictions on autistic. The study was submitted to the Ethic Committee of the University Center of South of Minas and it took place at Fundação Varginhense de Assistência de Excepcionais in Varginha - Minas Gerais/BRA, on second semester of 2015. This study has evaluated 8 autistics between 2 and 25 years old. There was dietary intervention, when we have asked volunteers' parents to restrict casein for 4 weeks and subsequently restrict gluten for 7 weeks and 3 days. All the evaluated volunteers have improved in at least one of the characteristic symptoms of the disorder. The symptom aggressive ness has presented better results on 62,5% of the volunteers, followed by stereotyping on 50% of volunteers ( $p = 0,01$ ). Three mothers have reported improvements on gastrointestinal disturbances symptoms after gluten and casein restrictions. In conclusion, it was observed that the restriction of these proteins generates improvement of the presented symptoms that can impact on the quality of life of the individuals with the autism spectrum disorder. However, more randomized, controlled trials with sample calculus are needed to confirm the effects of this diet.*

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é definido, segundo a Associação Americana de Psiquiatria, como um

transtorno do neuro-desenvolvimento, caracterizado por déficit na comunicação e interação sociais, padrões repetitivos de comportamento ou atividades com gravidade determinada pelo grau das demandas sociais<sup>1</sup>. Normalmente

manifesta-se até os três anos de idade e os sintomas podem variar quanto à sintomatologia e grau de acometimento, mas apresenta em comum uma interrupção precoce de socialização<sup>2</sup>. De acordo com Centers for *Disease Control and Prevention* (2014), aproximadamente uma em cada sessenta e oito crianças nos Estados Unidos da América apresenta o transtorno<sup>3</sup>.

Embora a etiologia ainda não esteja clara, especialistas acreditam que haja uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais que contribuam para o TEA<sup>4,5</sup>. Não foi possível determinar os aspectos biológicos, ambientais ou interação de ambos que contribuam de maneira decisiva para manifestação do autismo<sup>6</sup>. O aparecimento precoce do transtorno tem direcionado estudos para anomalias genéticas ou eventos ambientais específicos no início da vida relacionados à desordem, que aparentemente contribuem para manifestação de sintomas ou características particulares<sup>7</sup>.

Crianças com autismo apresentam frequentemente problemas gastrointestinais, com episódios de diarreia, constipação, refluxo, alergia ou intolerância alimentar<sup>8</sup>. É comum consumirem dieta seletiva, podendo levar à desnutrição, assim como intoxicação por substâncias não nutritivas e não comestíveis<sup>9,10</sup>. Hiperplasia nodular linfóide íleo-cólica, enterocolite, gastrite, esofagite, disbiose e permeabilidade intestinal aumentada estão entre as principais patologias gastrointestinais identificados em autistas<sup>11,12,13,14</sup>. Podem ainda apresentar alterações das enzimas dissacaridases e de transportadores de hexoses, levando a um comprometimento da digestão e absorção nesses indivíduos<sup>14</sup>, sendo que a má digestão de nutrientes favorece o crescimento de uma microbiota intestinal anormal. Segundo Oliveira (2012), alterações da resposta imunitária a certas proteínas alimentares também parecem ser características do autismo o que pode levar à inflamação gastrointestinal<sup>15</sup>. O desconforto intestinal devido ao processo inflamatório pode agravar os problemas comportamentais. Estudos sugerem que uma permeabilidade intestinal anormal aumenta a absorção de peptídeos pouco hidrolisados, como caseína e glúten, que após atravessarem a barreira hematoencefálica, atuam em nível central como opióides<sup>12</sup>.

Outro fator apresentado é a deficiência na função da proteína metalotioneína que tem como função básica a detoxificação de metais pesados<sup>16</sup>. Esta proteína participa no progresso e amadurecimento do cérebro e do trato gastrointestinal nos anos iniciais da vida<sup>17</sup>. Esta falha causa uma dificuldade da função absorptiva de determinados minerais, como por exemplo, o zinco e cobre que são importantes para um crescimento celular, imunidade e

funcionamento intestinal adequados<sup>16</sup>. Desta forma, nutrientes e sua funcionalidade têm sido estudados, buscando melhoras nos sintomas do transtorno<sup>17</sup>.

Devido à teoria de sobrecarga no sistema opióide, acredita-se que a caseína, proteína derivada do leite, e o glúten, proveniente do trigo, agravam os sintomas de autistas. Alterações estruturais ou de funcionamento do sistema digestório responsáveis pela hidrólise dessas proteínas, conduzem a uma alta concentração de peptídeos opióides circulantes e atuam sobre o sistema nervoso central agravando os sintomas. Em adição, existe uma resposta imunomediada às proteínas caseína e glúten, induzindo alterações neurais e consequente mudança de comportamento. Indivíduos que adotam uma dieta com restrição em glúten e caseína podem apresentar melhora das manifestações<sup>18</sup>.

Embora, pesquisas apontem a teoria, causada pelo consumo de caseína e glúten, poucos estudos avaliaram estes efeitos da restrição no comportamento de indivíduos com TEA<sup>19</sup>.

À luz destas questões, o objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de alterações comportamentais e sintomas gastrointestinais em decorrência da restrição de glúten e caseína em portadores do TEA.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de intervenção, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Sul de Minas (parecer nº: 1.057.859) e realizado na Fundação Varginhense de Assistência de Excepcionais – FUVAE, em Varginha - Minas Gerais, no segundo semestre de 2015.

Na fundação estavam matriculados 35 autistas, dos quais 14 mães de alunos aceitaram participar da pesquisa. Destes, 6 abandonaram o estudo no decorrer do período; 8 realizaram a restrição a caseína durante o período de 30 dias e 1 durante 15 dias. Finalizando, portanto, um total de 8 alunos avaliados com faixa etária entre 2 a 25 anos. Não houve contato entre aluno e pesquisador. Todos os dados foram obtidos através de entrevista com os pais.

O estudo foi dividido em seis etapas: 1) realização do trabalho de educação alimentar e nutricional com os pais em julho de 2015, para explicitar as etapas do projeto; 2) Reunião em agosto com os pais que aceitaram participar do projeto, onde assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Neste encontro, os pais responderam a um questionário, desenvolvido pelo autor, sobre o comportamento dos filhos, com 8 perguntas que abordaram os seguintes aspectos: comportamento, estereotipia, agressividade, apatia, hiperatividade, ansiedade e alterações

gastrointestinais. As questões foram respondidas em uma escala de Likert, de 1 a 5 (quanto maior o valor, maior comprometimento do sintoma). Outro questionário foi aplicado, avaliando informações como idade, tipo de parto e intercorrências durante a gestação. Após a reunião foi entregue o plano alimentar, breve explicação sobre caseína e glúten e entrega de receitas de preparações restritas em glúten e caseína; finalmente, foi apresentado slides com imagens de alimentos que poderiam ser utilizados na dieta; 3) Neste mesmo mês iniciou a restrição de caseína com os voluntários por um período de quatro semanas; 4) Em setembro foi realizada outra reunião para dar início à restrição do glúten juntamente com a caseína por um período de sete semanas, totalizando 11 semanas; 5) Em outubro foi avaliado novamente o comportamento dos autistas pelos pais; 6) Por fim, foi entregue aos pais dos alunos os resultados dos dados coletados neste período.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software IBM SPSS versão 20.0. Para avaliar a alteração dos sintomas comportamentais antes e após intervenção, foi realizado o teste de Wilcoxon, considerando nível de significância de 95%.

## RESULTADOS

Na Fundação Varginhense de Assistência de Excepcionais – FUVAE foram avaliados 8 alunos do sexo masculino através da restrição de glúten e caseína. A média de idade foi de  $10,6 \pm 6,5$  anos (mínimo de 2 e máximo de 25 anos). Na tabela 1 estão apresentados os dados demográficos dos participantes.

Todos os alunos avaliados apresentaram resposta positiva com relação aos sintomas comportamentais após a intervenção dietética. Destes, um obteve melhora em 4 sintomas, enquanto 4 em 1 sintoma e 3 alunos avaliados mostraram uma melhora em 2 e 3 sintomas (Figura 1).

Tabela 1. Dados da renda familiar dos participantes avaliados.

Renda familiar	%
1 salário mínimo (R\$788,00)	25
1,5 salários mínimos (R\$1.182,00)	12,5
2 salários mínimos (R\$1576,00)	37,5
Mais de 2 salários mínimos	25

Com relação à agressividade, 6 dos voluntários obtiveram melhora. No entanto, apenas uma mãe relatou melhora na compulsão/ ansiedade do filho. Com relação à estereotipia foi observado melhora em 4 dos alunos. Quando classificados sobre a hiperatividade 3 mães relataram resposta positiva. O teste estatístico realizado apontou diferença estatística entre pré e pós-intervenção dietética ( $p = 0,01$ ) (Figura 2).

Acerca das alterações gastrointestinais, quatro mães relataram alguma alteração, como diarreia, constipação ou flatulência e todos apresentaram melhora nestes sintomas após a restrição do glúten e da caseína.

Figura 1. Número de sintomas que as mães relatam apresentarem melhora após a restrição.

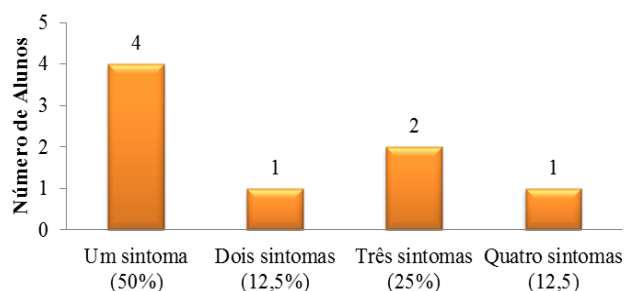
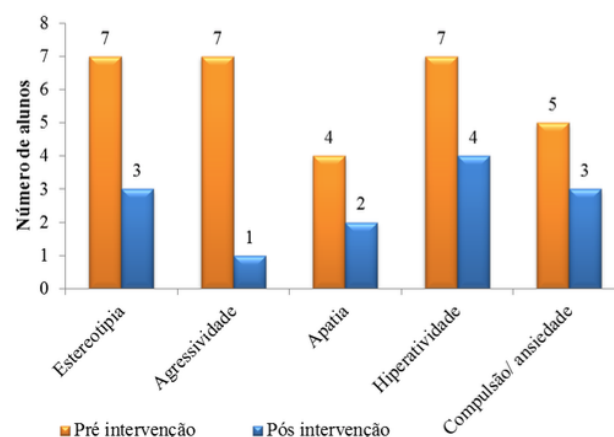
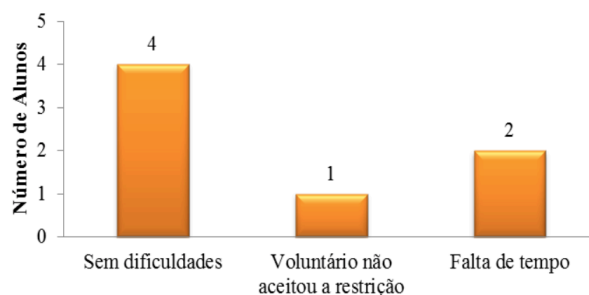


Figura 2. Número de alunos que apresentaram os sintomas pré e pós intervenção.



Durante educação nutricional, realizada ao final do estudo, os pais foram questionados quanto às dificuldades encontradas em realizar a restrição de glúten e caseína da alimentação dos filhos. Cinquenta por cento dos pais não encontraram obstáculos, enquanto 12,5% relataram que o voluntário não aceitou as alterações realizadas, como inserção de extrato solúvel de vegetais na alimentação. E 12,5% dos pais queixou-se de falta de tempo para preparações diferentes das já realizadas pelo restante da família (Figura 3).

Figura 3. Dificuldades relatadas pelos pais em realizar restrição de glúten e caseína.



No presente estudo foi observado que 62,5% (n=5) das mães apresentavam idade  $\geq 30$  anos durante a gestação, e dessas, duas relataram intercorrências na gravidez, sendo que uma relatou pré-eclampsia e outro nascimento prematuro (seis meses de gestação) com posterior internação na UTI neonatal por um período de dois meses. Outro fator encontrado é o tipo de parto, onde 87,5% (n=7) nasceram por parto cesárea (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores externos que podem estar relacionados ao TEA.

Fatores	Número de mães	
Idade	$\geq 30$ anos	5
	$< 30$ anos	3
Tipo de parto	Cesária	7
	Normal	1

## DISCUSSÃO

Um estudo aplicou 387 questionários a pais de crianças com autismo. Os pais relataram melhora em sintomas gastrointestinais e comportamento social das crianças após o início da dieta sem glúten e caseína, assim como no presente estudo, onde todas das mães relataram melhora nos sintomas gastrointestinais e 100% melhora em pelo menos um sintoma comportamental<sup>20</sup>.

No presente estudo houve melhora em estereotipia, agressividade, hiperatividade, apatia, compulsão alimentar ou ansiedade, e distúrbios do trato gastrointestinal, dados apresentados em outro estudo<sup>21</sup>, onde trinta crianças portadoras de TEA foram divididos em três grupos iguais, e os resultados obtidos pelo Grupo I, onde havia restrição de caseína na dieta, Grupo II, com uma dieta restrita em glúten e Grupo III, que seguiram a dieta sem caseína e sem glúten, mostraram uma redução da estereotipia, ampliação de interesses, melhora no comportamento, redução da agressividade com outras pessoas, redução da apatia, da hiperatividade, da ansiedade/compulsão e melhora da digestão, sugerindo que a intervenção dietética através da restrição de caseína e glúten pode ajudar na melhora do comportamento de crianças autistas<sup>21</sup>. Nossos resultados corroboram outros trabalhos da literatura que apresentam efeitos parecidos com os encontrados neste estudo<sup>22,23</sup>.

De acordo com um estudo realizado com sete pais (100%) que responderam a um questionário após a restrição de glúten e caseína na dieta de seus filhos, relataram melhora de comportamento e sintomas gastrointestinais, assim como no presente estudo onde comportamentos sociais e sintomas gastrointestinais apresentaram melhora após a restrição<sup>24</sup>.

Da mesma maneira como no estudo realizado com os alunos da FUVAE, onde todos os pais relataram resultado positivo, melhora em sintomas gastrointestinais e hiperatividade, Audisio et al.<sup>25</sup> avaliaram 30 autistas, e 86,75% tiveram melhora em pelo menos um sintoma, sendo que 80% relataram melhora em sintomas gastrointestinais e 90% relataram melhora na hiperatividade<sup>25</sup>.

Embora este estudo não tenha grupo controle, foram apresentados melhoras na hiperatividade, corroborando com o estudo de Whiteley et al.<sup>26</sup>, onde foram avaliados 57 indivíduos divididos em dois grupos (dieta e não dieta), o grupo que realizou a restrição alimentar apresentou melhoras significativas da hiperatividade, interação social e desatenção<sup>25</sup>.

Em revisão bibliográfica realizada por Mulloy et al.<sup>27</sup> foram descritos quatorze estudos com restrição alimentar em pacientes com transtorno do espectro autista, em sete estudos foram observados efeitos positivos, principalmente naqueles onde a restrição foi realizada por um período maior. Pesquisas mostram que efeitos positivos são notados após 2 ou 3 dias da restrição da caseína. Entretanto, o glúten demora mais para ser totalmente eliminado do organismo e efeitos positivos são observados após 3 a 4 semanas, recomendando-se pelo menos 3 meses de restrição<sup>28</sup>. Estes resultados podem contribuir para a compreensão da teoria de sobrecarga do sistema opióide.

Estudos relatam que fatores externos e ambientais influenciam no desenvolvimento do autismo<sup>4</sup>, e no presente estudo foi observada a presença de 62,5% (n=5) das mães com idade  $\geq 30$  anos durante a gestação durante a gestação, e 25% (n=2) relataram intercorrências na gravidez, tais como pré-eclampsia e nascimento prematuro (seis meses de gestação) com posterior internação na UTI neo-natal por um período de dois meses. Outro fator que embora não apontado como influencia em estudos anteriores se torna comum no presente estudo é o tipo de parto, onde 87,5% (n=7) nasceram por parto cesárea.

A pesquisa sugere resultados positivos para pacientes com TEA quando realizada a intervenção dietética. Algumas limitações foram identificadas no estudo, tais como, o número de amostra, a falta de controle sobre a efetividade da restrição e a precisão das mães em classificarem os comportamentos de seus filhos.

O presente estudo apresentou como limitações o número pequeno da amostra, bem como, a falta de controle da dieta prescrita aos alunos avaliados.

## CONCLUSÃO

Os alunos que receberam a intervenção nutricional e restrição do glúten e caseína obtiveram um resultado positivo, apresentando melhora no comportamento e nos distúrbios do sistema digestivo. Em conclusão, observou-se que a restrição dessas proteínas gera melhora dos sintomas apresentados que pode impactar na qualidade de vida dos indivíduos com o transtorno do espectro autista. No entanto, mais estudos randomizados, controlados, com cálculo amostral são necessários para confirmar os efeitos dessa dieta.

## REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
- Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(Supl 1):S3-S11
- Centers for Disease Control and Prevention Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report, Surveillance Summaries*, v. 63, n. 2, p. 1-21, mar. 2014.
- Mari-Bauset S, Llopis-Gonzalez A, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Morales S-VM. Nutritional impact of a gluten-free casein-free diet in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46:673-84
- 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. Epub 2017/02/13.
- Silva M, Mulick JA. Diagnosing autistic disorder: fundamental aspects and practical considerations. *Psicologia Ciência e Profissão* 2009;29(1):116-131.
- Happé F, Ronald A, Plomin R. Time to give up on a single explanation for autism. *Nature Neuroscience.* 2006 Oct;9(10):1218 - 1220
- Newsom C, Hovanitz CA. *Autistic spectrum disorders. Treatment of childhood disorders*, New York: Guilford Press, v.3, p. 455-511, 2006.
- Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, Gravel et al. The screening diagnosis of Autistic Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 1999 Dec;29(6):439-84.
- SHANNON, Michael; GRAEF, John. Lead intoxication in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology*, v.34, p.177-182, 1997.
- Cubala-Kucharska M. The review of most frequently occurring medical disorders related to aetiology of autism and the methods of treatment. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2010;70(2):141-6.
- Galiatsatos P, Gologan A, Lamoureux E. Autistic enterocolitis: fact or fiction? *Can J Gastroenterol.* 2009 Feb; 23(2): 95-98.
- Adams J B, Johansen L J, Powell L D, Quig D; Rubin R A. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11(1), 22, 2011
- Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One.* 2011;6(9):e24585
- Oliveira ALTD. *Intervenção nutricional no Autismo.* Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação – Universidade do Porto. 2012.
- NIMH - National Institute of Health. Department of Health and Human service. *Autism Spectrum Disorders: Pervasive Developmental Disorders*, USA, p. 41, 2007.
- Santos CAB. *A Nutrição da Criança Autista.* UNIFENAS/BH. 2012.
- Silva N I. Relação entre hábito alimentar e síndrome do espectro autista/ Nádia Isaac da Silva. Versão revisada de acordo com a resolução CoPGr 5890 de 2010. Piracicaba. 132 p. 2011.
- Piwowarczyk A., Horvath A., Łukasiak J., Pisula E., Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: A systematic review. *Eur J Nutr.* 2018 Mar;57(2):433-440.
- Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutr Neurosci.* 2012 Mar;15(2):85-91
- Nazni P, Wesely EG, Nishadevi V. Impact of Casein and Gluten Free Dietary Intervention on Selected Autistic Children. *Iranian Journal of Pediatrics*, 18 (3). 244-250, Set. 2008.
- Vaz CSY, Aoki K, Freitas L, Gobato AO. Dieta sem glúten e sem caseína no Transtorno do Espectro Autista. *CuidArte, Enferm;* 9(1): 92-98, jan.-jun.2015.
- Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci.* 2015 May;18(4):177-85.
- Harris C, Card BA. pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complement Ther Med.* 2012 Dec;20(6):437-40
- 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 glúten y caseína e nun grupo de niños con autismo que acuden a una fundación. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2013; 33(3):39-47
- Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt K L, Parlar S, Jacobsen J et al. The Scan Brit randomised, controlled, single blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 2010 Apr;13(2):87-100

27. 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. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009.
  28. Araújo DR, Neves AS. Análise do uso de Dietas Gluten Free e Casein Free em crianças com Transtorno do Espectro Autista. *Cadernos UniFOA: Edição especial do curso de Nutrição*. P. 25 – 28, Nov. 2011.
- 

**Submissão:** 25/02/2017

**Aprovado para publicação:** 15/02/2019