

Introdução alimentar de glúten e caseína e risco para Transtorno do Espectro

Autista

Dietary introduction of gluten and casein and risk to Autism Spectrum Disorder

Introducción dietética de gluten y caseína y riesgo de Trastorno del Espectro Autista

Recebido: 03/01/2024 | Revisado: 09/01/2024 | Aceitado: 10/01/2024 | Publicado: 13/01/2024

Bianca Monteiro Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0586-9273>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: biancamonteiro44@gmail.com

Fábio da Veiga Ued²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2184-4977>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: fabioued@usp.br

Resumo

Objetivo: Associar o período de introdução alimentar do glúten e da caseína com o risco para o Transtorno do Espectro Autista (TEA). **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo que investigou a exposição da criança ao consumo de alimentos fontes de glúten e caseína na alimentação complementar, e o risco para TEA entre 16 e 30 meses de idade. O questionário M-CHAT-R foi utilizado para avaliar risco de TEA. A associação foi avaliada utilizando-se o teste de qui-quadrado. A correlação de Pearson foi utilizada para correlacionar o mês de introdução do glúten e da caseína com a pontuação no M-CHAT-R. **Resultado:** Participaram 20 pares de mãe-filho, com predominância do sexo masculino (80%) entre as crianças. Duas crianças (10%) iniciaram a ingestão de glúten ou caseína antes de seis meses de idade. Nenhuma criança apresentou risco moderado ou alto de autismo de acordo com o instrumento M-CHAT-R. Não houve associação entre o mês de introdução do glúten e da caseína com o risco para desenvolvimento do TEA. Também não houve correlação entre o mês de introdução do glúten ($r = -0,213$, $p = 0,367$) ou da caseína ($r = -0,117$, $p = 0,625$) com a pontuação total no M-CHAT-R, porém, parece haver uma tendência indicando que a introdução precoce está correlacionada à maior pontuação no instrumento, ou seja, risco de TEA. **Conclusão:** O período de introdução alimentar do glúten e da caseína na alimentação complementar de lactentes não está associado ao risco de desenvolvimento de TEA em crianças de 16 a 30 meses de idade.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Alimentação complementar; Crianças; Glutens; Caseína.

Abstract

Objective: To associate the period of dietary introduction of gluten and casein with the risk of Autism Spectrum Disorder (ASD). **Methodology:** Retrospective cohort study that investigated children's exposure to the consumption of foods that are sources of gluten and casein in complementary foods, and the risk of ASD between 16 and 30 months of age. The M-CHAT-R questionnaire was used to assess the risk of ASD. Association was evaluated using chi-square test. Pearson's correlation was used to correlate the month of gluten and casein introduction with M-CHAT-R score. **Result:** Twenty mother-child pairs participated, with a predominance of males (80%) among the children. Two children (10%) started eating gluten or casein before six months of age. No child was at a moderate or high risk of autism according to the M-CHAT-R. There was no association between the month of introduction of gluten and casein with the risk of developing ASD. There was also no association between the month of introduction of gluten ($r = -0,213$, $p = 0,367$) or casein ($r = -0,117$, $p = 0,625$) with the total score on the M-CHAT-R, however, there seems to be a trend indicating that early introduction is correlated with a higher score on the instrument, that is, risk of ASD. **Conclusion:** The period of dietary introduction of gluten and casein in complementary feeding for infants is not associated with the risk of developing ASD in children aged 16 to 30 months.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Complementary feeding; Children; Glutens; Casein.

Resumen

Objetivo: asociar el período de introducción dietética de gluten y caseína con el riesgo de desarrollar Trastorno del Espectro Autista (TEA). **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo que investigó la exposición de niños al consumo de alimentos fuentes de gluten y caseína en alimentos complementarios, y riesgo de TEA entre los 16 y 30 meses de edad. Se utilizó el cuestionario M-CHAT-R para evaluar el riesgo de TEA. La asociación se evaluó

¹ Curso de Nutrição e Metabolismo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Brasil

² Departamento de Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Brasil

mediante la prueba de chi-cuadrado. Se utilizó la correlación de Pearson para correlacionar el mes de introducción del gluten y la caseína con la puntuación M-CHAT-R. Resultado: Participaron 20 parejas madre-hijo, con predominio del sexo masculino (80%) entre los niños. Dos niños (10%) comenzaron a consumir gluten o caseína antes de los seis meses de edad. Ningún niño tenía riesgo moderado o alto de autismo según el M-CHAT-R. No hubo asociación entre el mes de introducción del gluten y la caseína con el riesgo de desarrollar TEA. Tampoco hubo correlación entre el mes de introducción del gluten ($r = -0,213$, $p = 0,367$) o caseína ($r = -0,117$, $p = 0,625$) con la puntuación en el M-CHAT-R, sin embargo, parece ser una tendencia que indica que la introducción temprana se correlaciona con una puntuación más alta en el instrumento, es decidir riesgo de TEA. Conclusión: El período de introducción dietética del gluten y la caseína en la alimentación complementaria de los lactantes no se asocia con el riesgo de desarrollar TEA en niños de 16 a 30 meses.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; Alimentación complementaria; Niños; Glútenes; Caseína.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico que se caracteriza pela dificuldade de comunicação e interação social e por comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos. Não existe cura para o TEA, contudo, o diagnóstico e a intervenção precoces permitem melhor prognóstico da doença, suavizando os sintomas, os quais podem ser identificados a partir dos 12 a 24 meses de idade (SBP, 2019).

Estima-se que a prevalência do TEA em crianças no mundo, em 2019, foi de 1 a cada 160 (WHO, 2019). Nos EUA, a prevalência estimada em 2016 foi de 1 a cada 36 crianças (Zablotsky et al., 2017). É uma doença de alta prevalência e com grande impacto na vida social das famílias. Em casos mais graves, pode-se observar crianças com dificuldade escolar e adolescentes com dificuldade em integrar o mercado de trabalho. Tais fatores geram um impacto significativo na economia dos países e na qualidade de vida das pessoas (SBP, 2019).

A etiologia do TEA permanece incerta, assim como os fatores de risco para o seu desenvolvimento. Estudos sugerem uma influência de múltiplos genes e de fatores ambientais que interagem entre si (Ghozy et al., 2019). Um possível fator ambiental talvez seja a alimentação (Salomone et al., 2015) associada à permeabilidade intestinal aumentada (Ristori et al., 2015). Por esse motivo, o período de introdução da alimentação complementar nos primeiros seis meses de vida merece ser investigado. Lactentes menores de seis meses de idade possuem o trato gastrointestinal imaturo, ou seja, apresentam maior permeabilidade intestinal e menor produção de enzimas digestivas (SBP, 2018). Diante da introdução alimentar precoce, essa imaturidade intestinal pode favorecer a absorção de macromoléculas, como peptídeos de cadeia curta e média, resultando em reações fisiológicas indesejadas.

Os peptídeos derivados da digestão parcial do glúten e da caseína são facilmente absorvidos na ocorrência de permeabilidade intestinal alterada (Marí-Bauset et al., 2014; Whiteley et al., 2013). Esses peptídeos possuem estrutura molecular semelhante à opióides (gluteomorfinas e caseomorfinas) (Fukudome et al., 1997; Jarmołowska et al., 2019; Sun et al., 1999) e têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica em pessoas predispostas, resultando em atividade opióide excessiva no sistema nervoso central, alterando sua função (Marí-Bauset et al., 2014; Reichelt et al., 1991; Sahley & Panksepp, 1987; Whiteley et al., 2013). Logo, acredita-se que a função anormal da barreira intestinal (e possivelmente da barreira hematoencefálica), capaz de permitir a passagem de glúten, caseína e seus metabólitos para a corrente sanguínea e o sistema nervoso central, combinado com um defeito metabólico, pode contribuir para o desenvolvimento de sintomas autistas (Whiteley et al., 2013).

Esse pressuposto é derivado da teoria de excesso de opióides no autismo, formulada inicialmente por Panksepp (1979). A teoria afirma que os opióides são substâncias químicas capazes de atuar de forma semelhante à morfina no organismo humano através da ligação com os receptores μ , δ e κ , encontrados principalmente no cérebro. Segundo Panksepp, crianças autistas apresentam comportamentos característicos devido a um excesso de peptídeos opióides endógenos e exógenos, sendo esses provenientes da degradação incompleta de alimentos contendo glúten e caseína, por exemplo, e à

capacidade de atravessar as barreiras intestinal e hematoencefálica (van De Sande et al., 2014). Essa interação entre peptídeos opiáceos e o sistema nervoso central pode potencializar dificuldades na fala e na audição, inibir neurotransmissores, bem como afetar a maturação cerebral, a emoção, o humor, o comportamento, a atenção, o aprendizado e a interação social (Jarmołowska et al., 2019; Ozonoff et al., 1994).

Dietas isentas de glúten e caseína (*gluten free, casein free* - GFCCF) têm sido propostas como tratamento alternativo no TEA, visto que crianças com TEA apresentam alta prevalência de permeabilidade intestinal alterada, baixa atividade de enzimas digestivas, disbiose, duodenite, colite, gastrite, entre outras (Buie et al, 2010). Alguns estudos têm observado melhora nos sintomas gastrointestinais, na interação social, na cognição e na comunicação de crianças com TEA que fazem uso dessa dieta (Matthews & Adams, 2023), apesar de não haver consenso quanto aos verdadeiros benefícios da dieta GFCCF na melhora de comportamentos autistas (Lange et al., 2015; Dubourdieu & Guendiaian, 2023).

Embora diversos estudos avaliem o papel do glúten e da caseína no tratamento do TEA, ainda não está claro se a ingestão desses nutrientes nos primeiros seis meses de vida pode estar associada a um maior risco de manifestação da doença. Pouco se sabe sobre os fatores de risco modificáveis para TEA. A hipótese do estudo é que o período inadequado de introdução do glúten e da caseína (antes de seis meses de vida) na alimentação de lactentes pode ser um fator ambiental que, ao interagir com fatores genéticos, potencializa o risco de TEA.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo associar o período de introdução alimentar do glúten e da caseína com o risco para desenvolvimento do TEA em crianças de 16 a 30 meses de idade.

2. Metodologia

Delineamento e local de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo (Estrela, 2018) que investigou a exposição da criança ao consumo de alimentos fontes de glúten e caseína nos primeiros meses de vida e o risco para o desenvolvimento do TEA entre 16 e 30 meses de idade. O estudo foi desenvolvido no ambulatório de Puericultura e Pediatria do Centro Médico Social Comunitário Vila Lobato (CMSCVL).

O CMSCVL está localizado no Distrito Oeste de Saúde da cidade de Ribeirão Preto/SP e sua área de atuação engloba os bairros Vila Lobato, Vila Monte Alegre, Vila Manoel Junqueira, Jardim Santa Luzia, Jardim Conceição e Jardim Antártica, contando com uma população de aproximadamente 20.000 habitantes. Caracteriza-se por ser uma unidade básica de saúde (UBS) vinculada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) em convênio com o Hospital das Clínicas da FMRPUSP (HCFMRP-USP) e com a Secretaria da Saúde do referido município.

Este estudo pertence a uma pesquisa de maior abrangência denominada “*Associação entre duração da amamentação e risco para Transtorno do Espectro Autista*”, a qual foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Saúde Escola da FMRP-USP, sob o parecer número 4.070.740 (CAAE: 30956620.0.0000.5414).

População do estudo

A população do estudo foi composta por mães com idade acima de 18 anos, cujos filhos saudáveis estavam na faixa etária entre 16 e 30 meses de idade e em acompanhamento no ambulatório de Puericultura e Pediatria do CMSCVL, durante o período de agosto de 2021 a julho de 2022. Portanto, foi adotada uma amostra por conveniência. Os atendimentos neste ambulatório ocorriam diariamente. Mães cujos filhos possuíam doenças neurológicas já diagnosticadas pela equipe médica, tais como esclerose múltipla, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), meningite, paralisia cerebral, epilepsia; e crianças com síndromes genéticas, não foram incluídas no estudo. Foram excluídas as mães cujos dados da entrevista ou do questionário de avaliação do risco para TEA estavam incompletos.

Coleta e análise dos dados

A coleta de dados ocorreu no ambulatório de Puericultura e Pediatria do CMSCVL, em uma sala privativa. A coleta de dados foi realizada por um aluno do curso de Nutrição e Metabolismo da FMRP-USP, devidamente treinado para tal atividade. As mães que compareceram à consulta médica, em qualquer dia da semana, foram convidadas a participar do estudo. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi realizada uma entrevista com as mães para a coleta dos seguintes dados: idade materna, idade paterna, idade da criança, sexo da criança, nível socioeconômico da família, nível educacional materno, uso de drogas durante a gestação e lactação, uso de suplementos durante a gestação, infecção e depressão na gestação, semanas gestacionais no momento do parto, tipo de parto, peso da criança ao nascer, ato de frequentar creche, tempo de aleitamento materno exclusivo (em meses) e mês de introdução alimentar do glúten e da caseína. A frequência do consumo mensal de alimentos contendo glúten e caseína foi avaliada por meio de um questionário semiestruturado.

Em seguida, foi aplicado um questionário para avaliação do risco de desenvolvimento do TEA. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2017) orienta o uso do instrumento denominado “Questionário Modificado para a Triagem do Autismo em Crianças” (*Modified Checklist for Autism in Toddlers – M-CHAT™*), validado e traduzido para o português em 2008 (Losapio & Ponde, 2008) a fim de ser utilizado na rotina da atenção básica. O M-CHAT é um teste de triagem e não de diagnóstico, e é exclusivo para detectar sinais precoces de autismo e não para uma análise global do neurodesenvolvimento. A última versão desse documento foi revisada e validada para crianças de 16 a 30 meses (Robins, Fein & Barton, 2009) motivo pelo qual foram incluídas crianças dessa faixa etária no estudo. Atualmente, a SBP (2019) recomenda o uso do “Questionário Modificado para a Triagem do Autismo em Crianças entre 16 e 30 meses, revisado, com Entrevista de Seguimento” (*Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up – M-CHAT-R/F™*) nas consultas pediátricas de rotina (Robins, Fein & Barton, 2009).

Esse instrumento pode ser aplicado por qualquer profissional e não requer treinamento para sua aplicação. O questionário é autoexplicativo e fácil de ser usado durante uma consulta clínica. O M-CHAT-R/F é um instrumento de triagem de dois estágios, no qual utiliza-se duas ferramentas: o M-CHAT-R e o M-CHAT-R/F. No primeiro estágio utiliza-se o M-CHAT-R, a versão básica do questionário, contendo 20 questões claras com respostas sim e não. O M-CHAT-R pode ser pontuado em menos de dois minutos. Ao final do questionário obtém-se um resultado indicando baixo risco, risco moderado ou alto risco de TEA, conforme a pontuação a seguir. Baixo risco: pontuação total de 0 a 2; risco moderado: pontuação total de 3 a 7; e alto risco: pontuação total de 8 a 20 (Robins, Fein & Barton, 2009).

Apesar da qualidade do instrumento há uma elevada taxa de falsos positivos, ou seja, indivíduos que terão o rastreio positivo para TEA, mas não terão o diagnóstico final da doença. Para minimizar as chances de falsos positivos, aconselha-se aplicar o segundo estágio do instrumento apenas nos indivíduos classificados como “risco moderado” na primeira avaliação. Nesses casos, deve-se fazer a entrevista de seguimento com o M-CHAT-R/F, para melhorar a sensibilidade e a especificidade diagnóstica do TEA (Robins et al., 2009). No presente estudo, o M-CHAT-R/F não foi aplicado pois não houve criança classificada como “risco moderado” na primeira avaliação.

Análise estatística

Para a análise univariada de variáveis categóricas, foi realizada a distribuição de frequência absoluta. Para a análise univariada de variáveis numéricas contínuas, que apresentaram distribuição normal, os resultados foram expressos segundo a média \pm desvio-padrão.

Para a análise bivariada de variáveis categóricas, o risco para TEA foi considerado a variável dependente, e o mês de introdução alimentar do glúten e da caseína, a variável independente. O risco para TEA foi dicotomizado em “baixo” ou

“moderado e alto”. O mês de introdução do glúten e da caseína foi dicotomizado em “antes de 6 meses” ou “após 6 meses”. Sendo assim, foram calculadas medidas de associação em tabelas de contingência, tais como razão de prevalência (*odds ratio*), e utilizado o teste de qui-quadrado (χ^2), determinando-se um intervalo de confiança (IC) de 95%. Também foi realizada a correlação de Pearson para verificar se o mês de introdução de glúten ou caseína está correlacionado com a pontuação no instrumento M-CHAT-R. O nível de significância utilizado foi de 5%. A análise estatística foi realizada empregando-se o aplicativo SPSS for Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 22.0.

3. Resultados

Participaram do estudo 20 pares de mãe-filho. A média de idade das crianças (\pm DP) foi de 23 meses (\pm 4,8). A média de idade das mães e dos pais foi de 32,6 anos (\pm 5,9) e 35,2 anos (\pm 6,5), respectivamente. A renda familiar mensal e a escolaridade materna foram em média de 2,8 salários-mínimos (\pm 1,5) e 16,8 anos de estudo (\pm 2,9), respectivamente. A maioria das mães não usou drogas durante a gestação (80%) ou lactação (85%), fez uso de suplemento de ferro e ácido fólico durante a gestação (40%) e não teve infecção (95%) ou depressão (80%) durante a gravidez. As principais características maternas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos maternos durante a gestação e a lactação.

Variáveis do estudo	n (%)
Uso de drogas durante a gestação	
Não fez uso	16 (80,0)
Cigarro	1 (5,0)
Álcool	0 (0,0)
Cigarro + álcool	0 (0,0)
Drogas ilícitas	0 (0,0)
Medicamentos em geral	3 (15,0)
Uso de drogas durante a lactação	
Não fez uso	17 (85,0)
Cigarro	0 (0,0)
Álcool	1 (5,0)
Cigarro + álcool	0 (0,0)
Drogas ilícitas	0 (0,0)
Medicamentos em geral	2 (10,0)
Uso de suplemento na gestação	
Não fez uso	4 (20,0)
Ferro	2 (10,0)
Ácido fólico	4 (20,0)
Ferro + ácido fólico	8 (40,0)
Vitamina D	0 (0,0)
Ferro + vitamina D	1 (5,0)
Ômega 3	1 (5,0)
Infecção viral durante a gravidez	
Sim	1 (5,0)
Não	19 (95,0)
Depressão durante a gravidez	
Sim	4 (20,0)
Não	16 (80,0)

Fonte: Autoria própria (2023).

Houve predominância do sexo masculino (80%) entre as crianças, assim como a cor de pele branca (65%). A semana gestacional no momento do parto foi 38,6 semanas (\pm 2,5). O tipo de parto predominante foi o normal (65%). A média do peso e do comprimento ao nascimento foi de 3,250 kg (\pm 0,58) e 49,1 cm (\pm 2,27), respectivamente. A maioria das crianças (55%) frequenta a creche. Todas as crianças já foram amamentadas. A média de duração do aleitamento materno exclusivo foi de 4,9 meses (\pm 1,7). Todas as crianças já consumiram alimentos contendo glúten e/ou caseína, sendo que o momento da introdução destes nutrientes foi em média no 10º mês de vida (\pm 4,6) para o glúten e no 11º mês de vida (\pm 4,2) para a caseína. Apenas duas

crianças (10%) iniciaram a ingestão de glúten ou caseína antes dos seis meses de idade. A maioria das crianças, 45% e 50%, consome alimentos fontes de glúten e caseína 2 a 4 vezes por semana, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados sociodemográficos e frequência de ingestão de glúten e caseína das crianças.

Variáveis do estudo	n (%)
Sexo	
Masculino	16 (80,0)
Feminino	4 (20,0)
Cor de pele	
Branca	13 (65,0)
Parda	4 (20,0)
Preta	3 (15,0)
Tipo de parto	
Normal	13 (65,0)
Cesárea	7 (35,0)
Frequente a creche	
Sim	11 (55,0)
Não	9 (45,0)
Recebeu leite materno	
Sim	20 (100,0)
Não	0 (0,0)
Frequência de consumo de alimentos contendo glúten	
Menos de 1 vez por mês	0 (0,0)
1 a 3 vezes por mês	1 (5,0)
1 vez por semana	5 (25,0)
2 a 4 vezes por semana	9 (45,0)
1 vez por dia	2 (10,0)
2 ou mais vezes por dia	3 (15,0)
Frequência de consumo de alimentos contendo caseína	
Menos de 1 vez por mês	0 (0,0)
1 a 3 vezes por mês	0 (0,0)
1 vez por semana	2 (10,0)
2 a 4 vezes por semana	10 (50,0)
1 vez por dia	3 (15,0)
2 ou mais vezes por dia	5 (25,0)

Fonte: Autoria própria (2023).

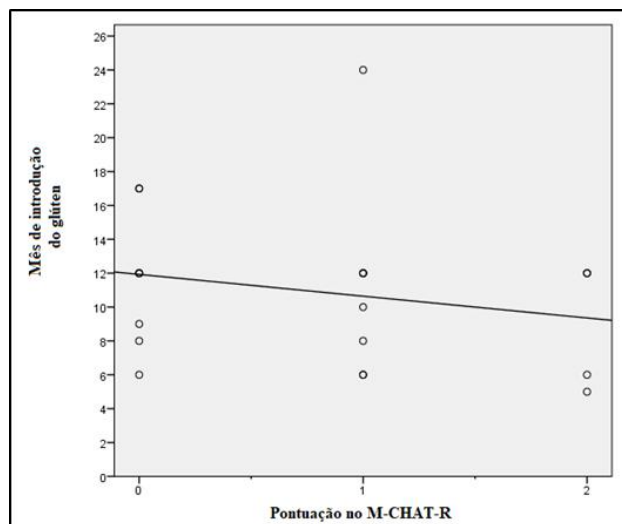
Nenhuma criança obteve pontuação superior a 3 pontos (risco moderado ou alto de autismo) no M-CHAT-R. Consequentemente, não houve a necessidade de aplicação do M-CHAT-R/F. A maioria das crianças pontou 0 (40%) e 1 (40%) no instrumento, seguido por 20% que pontuou 2. Não houve associação entre o mês de introdução do glúten e da caseína com o risco para desenvolvimento do TEA (Tabela 3). A razão de prevalência (RP) não pôde ser obtida pois todas as crianças pontuaram baixo risco para TEA. Também não houve correlação significativa entre o mês de introdução do glúten ($r = -0,213$, $p = 0,367$) ou da caseína ($r = -0,117$, $p = 0,625$) com a pontuação total no M-CHAT-R (Figuras 1 e 2).

Tabela 3 - Associação bivariada entre o mês de introdução do glúten e da caseína com o risco para desenvolvimento do TEA.

Variáveis	Baixo risco para TEA n (%)	Moderado/ alto risco para TEA n (%)	RP (IC)	p valor
Mês de introdução do glúten				
Antes de 6 meses	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-
Após 6 meses	19 (100,0)	0 (0,0)		
Mês de introdução da caseína				
Antes de 6 meses	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-
Após 6 meses	19 (100,0)	0 (0,0)		

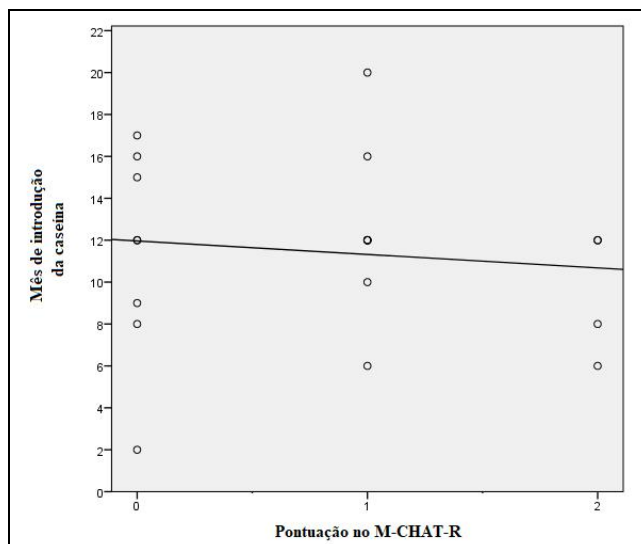
RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança; p = teste do qui-quadrado. Fonte: Autoria própria (2023).

Figura 1 - Correlação entre o mês de introdução do glúten na alimentação complementar e a pontuação no M-CHAT-R.



$r = -0,213$; $p = 0,367$. Fonte: Autoria própria (2023).

Figura 2 - Correlação entre o mês de introdução da caseína na alimentação complementar e a pontuação no M-CHAT-R.



$r = -0,117$; $p = 0,625$. Fonte: Autoria própria (2023).

4. Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar se o mês de introdução do glúten ou da caseína na alimentação complementar de lactentes está relacionado com o risco de autismo. Isso se deve à capacidade dos peptídeos provenientes da digestão incompleta do glúten e da caseína de atravessarem a barreira hematoencefálica, acumulando-se no sistema nervoso central e inibindo neurotransmissores (Marí-Bauset et al., 2014; Whiteley et al., 2013). Como consequência, ocorre o aparecimento de comportamentos típicos do autismo devido à semelhança na estrutura molecular desses peptídeos com os opióides, substâncias químicas que em excesso são capazes de modificar a função cerebral e, dessa forma, potencializar o surgimento de sintomas do TEA (Reichelt et al., 1991; Sahley & Panksepp, 1987; van De Sande et al., 2014).

Foi observado que apenas duas crianças iniciaram a ingestão de glúten ou caseína antes dos seis meses de idade, ou seja, a maioria (90%) iniciou a introdução alimentar no momento apropriado, conforme orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2018). Tal fato pode ter ocorrido pois os dados foram coletados em uma Unidade de Saúde que contém profissionais capacitados a orientar diariamente as famílias sobre a importância da introdução alimentar a partir dos seis meses

de vida. Paralelamente, nenhuma criança apresentou risco moderado ou alto de autismo de acordo com o instrumento M-CHAT-R. Isso pode ser explicado devido ao baixo tamanho amostral ($n=20$) do estudo, tendo em vista que a prevalência da doença é de um caso para cada 160 nascidos vivos (WHO, 2019). Tais fatores dificultaram a confirmação da nossa hipótese, a qual previa que o período inadequado de introdução do glúten e da caseína na alimentação de lactentes, ou seja, antes de seis meses de vida, seria um provável fator ambiental que potencializa o risco de TEA. Devido à ausência de risco moderado ou elevado para TEA na população do estudo, não foi possível encontrar associação entre a ingestão de glúten e caseína com o risco para a doença.

Não foram encontrados outros estudos que investigaram a associação entre o mês de introdução do glúten e da caseína com o risco de autismo, o que evidencia o ineditismo da atual pesquisa. A literatura científica tem concentrado esforços apenas na investigação dos benefícios da dieta GFCF na melhora dos sintomas autistas. Hyman et al. (2016) desenvolveram um estudo duplo-cego randomizado com 14 crianças pré-escolares, diagnosticadas com TEA, no qual foi oferecido aos participantes um snack que continha apenas glúten, apenas caseína, glúten e caseína ou placebo, durante 12 semanas. No final do estudo, ao avaliar os comportamentos associados ao TEA utilizando as escalas de classificação de Ritvo-Freeman (Freeman et al., 1986) os autores observaram que as reações motoras e afetivas e as respostas sensoriais entre os grupos não foram distintas. Concluiu-se que esses alimentos não eram capazes de impactar consideravelmente o comportamento dos participantes (Hyman et al., 2016). Assim como no presente estudo, uma importante limitação da interpretação dos achados ocorreu devido ao pequeno tamanho amostral.

Por outro lado, alguns estudos mostraram uma associação positiva entre a dieta GFCF e melhora dos sintomas do TEA. Ghalichi et al. (2016) analisaram uma dieta sem glúten em crianças diagnosticadas com TEA e sugeriram como sendo um tratamento eficaz para o controle de sintomas comportamentais, pois aqueles que foram introduzidos à dieta sem glúten apresentaram redução na pontuação do questionário *Gilliam Autism Rating Scale 2* (GARS-2) (Samadi & McConkey, 2014), instrumento de triagem utilizado para a avaliação de indivíduos com problemas comportamentais que podem ser indicativos de autismo. Equitativamente, alguns pais que participaram com seus filhos autistas de um ensaio clínico preliminar duplo-cego, relataram melhoras marcantes na linguagem infantil e hiperatividade após a implementação de uma dieta GFCF (Elder et al., 2006). Entretanto, os dados da literatura ainda são muitos controversos sobre a verdadeira efetividade das dietas GFCF para melhora dos comportamentos autistas (González-Domenech et al., 2022). Uma revisão sistemática recente concluiu que dietas isentas de glúten têm pouca influência na melhora dos sintomas do TEA (Aranburu et al., 2021), já a revisão sistemática conduzida por Quan et al. (2022) concluiu que dietas GFCF auxiliam na melhora dos comportamentos e na capacidade cognitiva de crianças com TEA.

Apesar de o presente estudo não ter encontrado associação entre a ingestão de glúten e caseína com o risco para TEA, há uma tendência indicando que a introdução precoce dos mesmos está correlacionada à maior pontuação no M-CHAT-R (Figuras 1 e 2). Contudo, sugere-se que novas pesquisas sejam conduzidas com maior tamanho amostral e com análises de associação mais robustas, controlando para variáveis de confusão como idade materna, idade paterna, sexo da criança, nível socioeconômico da família, nível educacional materno, uso de drogas durante a gestação e a lactação, uso de suplementos durante a gestação, presença de infecção ou depressão na gestação, semanas gestacionais no momento do parto, tipo de parto, peso da criança ao nascer, ato de frequentar creche e aleitamento materno. Isso porque a etiologia do TEA é multifatorial, e para afirmarmos que a dieta tem influência no desenvolvimento da doença, é preciso ajustar modelos de regressão log-multinomial considerando como covariáveis os diversos fatores sociodemográficos e obstétricos maternos.

A principal limitação do presente estudo é o tamanho amostral. Novos estudos capazes de avaliar um tamanho amostral mínimo de 160 crianças (pois a prevalência de TEA é de 1:160) devem ser conduzidos para que haja a possibilidade de encontrar pontuações elevadas no instrumento M-CHAT-R. No presente estudo o tamanho amostral foi amplamente

impactado pela pandemia do COVID-19, a qual atrasou o início da coleta de dados e reduziu o número de pacientes presentes na unidade básica de saúde, resultando em uma pequena quantidade de crianças que puderam ser avaliadas.

5. Conclusão

O período de introdução alimentar do glúten e da caseína na alimentação complementar de lactentes não está associado ao risco de desenvolvimento do TEA em crianças de 16 a 30 meses de idade. Se faz necessário a realização de novos estudos com maior tamanho amostral e com análises estatísticas ajustadas para variáveis de confusão, no intuito de verificar o real impacto da introdução precoce de alimentos fontes de glúten e caseína no desenvolvimento de comportamentos característico do TEA em crianças.

Referências

- Aranburu, E., Matias, S., Simón, E., Larretxi, I., Martínez, O., Bustamante, M. Á. & Miranda, J. (2021). Gluten and FODMAPs Relationship with Mental Disorders: Systematic Review. *Nutrients*, 13(6):1894.
- Buie, T., Campbell, D. B., Fuchs, G. J. 3rd., Furuta, G. T., Levy, J., Vandewater, J. & Winter, H. (2010). Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*, 125(1):1-18.
- D'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M. & Giardini, O. (1996). Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.*, 85(9):1076-9.
- Elder, J. H., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S. & Sherrill, L. (2006). The Gluten-Free, Casein-Free Diet In Autism: Results of A Preliminary Double Blind Clinical Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(3):413–20.
- Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. *Editora Artes Médicas*.
- Freeman, B. J., Ritvo, E. R., Yokota, A. & Ritvo, A. (1986). A scale for rating symptoms of patients with the syndrome of autism in real-life settings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 25(1): 131-136.
- Fukudome, S., Jinsmaa, Y., Matsukawa, T., Sasaki, R. & Yoshikawa, M. (1997). Release of opioid peptides, gluten exorphins by the action of pancreatic elastase. *FEBS Letters*, 412(3):475–9.
- Galiatsatos, P., Gologan, A. & Lamoureux, E. (2009). Autistic enterocolitis: Fact or fiction? *Can J Gastroenterol.*, 23(2):95–8.
- Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A. & Ostadrahimi, A. (2016). Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.*, 12(4):436-442.
- Ghozy, S., Tran, L., Naveed, S., Quynh, T. T. H., Zayan, A. H., Waqas, A. & Huy, N. T. (2020). Association of breastfeeding status with risk of autism spectrum disorder: a systematic review, dose-response analysis and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, 48:1876-2018.
- González-Domenech, P. J., Diaz-Atienza, F., Gutiérrez-Rojas, L., Fernández-Soto, M. L., & González-Domenech, C. M. (2022). A Narrative Review about Autism Spectrum Disorders and Exclusion of Gluten and Casein from the Diet. *Nutrients*, 14(9), 1797.
- Horvath, K., Papadimitriou, J.C., Rabsztyń, A., Drachenberg, C. & Tildon, J. T. (1999). Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*, 135(5):559-63.
- Horvath, K. & Perman, J.A. (2002). Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep.*, 4(1): 251-8.
- Hyman, S. L., Stewart, P. A., Foley, J., Cain, U., Peck, R., Morris, D. D. & Smith, T. (2016). The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46:205-220.
- Jarmołowska, B., Bukalo, M., Fiedorowicz, E., Cieślińska, A., Kordulewska, N. K., Moszyńska, M. & Kostyra, E. (2019). Role of Milk-Derived Opioid Peptides and Proline Dipeptidyl Peptidase-4 in Autism Spectrum Disorders. *Nutrients*, 11(1):87.
- Lange, K. W., Hauser, J. & Reissmann, A. (2015). Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 18: 572-5.
- Losapio, M.F. & Ponde, M. P. (2008). Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, 30(3):221-9.
- Matthews, J. S., & Adams, J. B. (2023). Ratings of the Effectiveness of 13 Therapeutic Diets for Autism Spectrum Disorder: Results of a National Survey. *Journal of Personalized Medicine*, 13(10), 1448–1448.
- Marí-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-González, A. & Morales-Suárez-Varela, M. (2014) Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol.*, 29(12):1718–27.
- Mendive Dubourdieu, P., & Guerdinaïn, M. (2023). Understanding the link between gut microbiota, dietary intake, and nutritional status in children with autism and typical development. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1202948.

- Ozonoff, S., Strayer, D. L., McMahon, W. M. & Filloux, F. (1994). Executive functions abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *J Child Psychol Psychiatry*, 35(1):1015-32.
- Panksepp, J. (1979). A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci.*, 2:174-177.
- Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R. & McCartney, A. L. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.*, 54(Pt 10):987-91.
- Quan, L., Xu, X., Cui, Y., Han, H., Hendren, R. L., Zhao, L., & You, X. (2022). A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutrition Reviews*, 80(5), 1237-1246.
- Reichelt, K. L., Knivsberg, A. M., Lind, G. & Nødland, M. (1991). Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction*, 4(6):308-19.
- Ristori, M. V., Quagliariello, A., Reddel, S., Ianiro, G., Vicari, S., Gasbarrini, A. & Putignani, L. (2019). Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*, 11(11):2812.
- Robins, D., Fein, D., Barton, M. & Resegue, R. M. (2009). Trad. Questionário Modificado para a Triagem do Autismo em Crianças entre 16 e 30 meses, Revisado, com Entrevista de Seguimento (M-CHAT-R/F)TM. <http://www.mchatscreen.com>
- Sahley, T. L. & Panksepp, J. (1987). Brain opioids and autism: An updated analysis of possible linkages. *J Autism Dev Disord.*, 17(2): 201-16.
- Salomone, E., Charman, T., McConachie, H., Warreyn, P.; Working Group 4 & COST Action 'Enhancing the Scientific Study of Early Autism'. (2015). Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. *Eur J Pediatr.*, 174(10):1277-85.
- Samadi, S. A. & McConkey, R. (2014). The utility of the Gilliam autism rating scale for identifying Iranian children with autism. *Disabil Rehabil*, 36:452-456.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. (2017). Documento Científico: Rastreamento Precoce para o Autismo / Transtorno do Espectro Autista. Belo Horizonte: SBP.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. (2018). Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar. *Departamento Científico de Nutrologia*. Rio de Janeiro: SBP.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (2019). Manual de Orientação: Transtorno do Espectro Autista. *Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento*. Rio de Janeiro: SBP.
- Sun, Z., Cade, J. R., Fregly, M. J. & Privette, R. M. (1999). β -Casomorphin Induces Fos-Like Immunoreactivity in Discrete Brain Regions Relevant to Schizophrenia and Autism. *Autism.*, 3(1):67-83.
- van De Sande, M. M., van Buul, V. J. & Brouns, F. J. P. H. (2014). Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis. *Nutr Res Rev.*, 27(2):199-214.
- Wakefield, A. J., Anthony, A., Murch, S. H., Thomson, M., Montgomery, S. M., Davies, S. & Walker-Smith, J. A. (2000). Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol.*, 95(9):2285-95.
- Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A. M., Seim, A., Reichelt, K. L., Todd, L., Carr, K. & Hooper, M. (2013). Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.*, 6:344.
- World Health Organization (2019). Autism Spectrum Disorder. Geneva, Switzerland: WHO.
- Zablotsky, B., Black, L. I. & Blumberg, S. J. (2017). Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. *NCHS Data Brief*, (291):1-8.