
Compostos Bioativos nos Transtornos do Espectro Autista: Revisão de Literatura

Gabriela Datsch Bennemann, Caryna Eurich Mazur, Daniela Miotto Bernardi,
Luana Minussi, Vanessa Souza Rippel

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-84548-17-6.c1>

Resumo

Nos últimos anos as pesquisas e informações relacionadas aos Transtornos do Espectro Autista (TEAs) tem se intensificado e conseqüentemente os números de diagnósticos tem aumentado. É reconhecido na literatura, que além dos sintomas neurológicos, relacionados à déficits significativos na interação social, comunicação e repetição de comportamentos, estes pacientes apresentam carências nutricionais e distúrbios gastrointestinais diversos, como alteração da microbiota, irritação e permeabilidade intestinal, obstipação e diarreia. A utilização e consumo de alimentos funcionais e em alguns casos a suplementação alimentar, com foco em determinados compostos bioativos, no contexto de uma alimentação saudável e de uma dieta equilibrada, são estratégias relacionadas à melhora da qualidade de vida de pacientes com TEA. Antioxidantes como o ácido ascórbico, vitamina E, zinco, glutathione e alguns polifenóis, além dos moduladores da microbiota intestinal como lactoferrina, probióticos e prebióticos, tem mostrado efeitos positivos relacionados à sintomas diversos nestes pacientes. A nutrição adequada e a terapia nutricional são reconhecidas como direitos dos pacientes com diagnóstico de TEA, segundo a Lei Federal 12.764/2012, que estabelece inúmeros parâmetros para esta população no Brasil. Nesse contexto, o presente capítulo pretende promover uma atualização sobre o papel dos diferentes compostos bioativos no acompanhamento nutricional TEA, destacando-se o papel fundamental da nutrição e a importância do acompanhamento nutricional direcionado para estes pacientes.

Palavras-chave: Alimentação, alimento funcional, antioxidantes, compostos fitoquímicos, autismo, nutrição.

1. Introdução

O autismo foi descrito em 1943 pelo pesquisador Leo Kanner, o qual considerava como uma síndrome rara que comprometia o contato afetivo e interpessoal dos indivíduos susceptíveis (BARBOSA; FIGUEIRÓ, 2021). Na década de 1960 eram registrados somente 0,05% dos casos totais existentes e na década de 1980 os transtornos relacionados ao autismo ainda eram considerados raros (um a cada 10 mil pessoas). Porém, após o início dos anos 1990 o número de registros aumentou. No ano de 2010 o número de diagnósticos chegava a 52 milhões de pessoas no mundo, sendo mais prevalente no sexo masculino (4:1) (BAXTER et al, 2015).

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é mais amplo que o autismo e se caracteriza por comprometer o neurodesenvolvimento, devido às alhas na comunicação entre os neurônios, afetando assim, as interações sociais, onde os indivíduos apresentam comportamentos compulsivos, ritualistas, restritos, repetitivos, além de limitações sensoriais. Uma intervenção precoce é fundamental, tendo em vista que o autismo possui diferentes graus de sinais e sintomas, promovendo assim um tratamento mais adequado, pela razão de ser uma enfermidade incurável (PENAFORTE; VASCONCELOS; FLÔR, 2019).

O TEA ainda não possui uma etiologia específica, porém muitos estudos sugerem que pode haver relação com fatores genéticos, ambientais e biológicos, isso porque durante a formação do feto, a interação destes aspectos afeta o desenvolvimento neuronal normal, acarretando o aparecimento das manifestações clínicas conhecidas desse transtorno. Alguns exames de imagem avançados são utilizados em estudos atuais para determinar uma conexão entre as características biológicas do indivíduo e o autismo, observando principalmente as alterações nas funções e interações cerebrais (ISAÍAS, 2019).

As principais manifestações clínicas apresentadas no TEA são dependentes do grau de complexidade da doença, dentre as quais se destacam a repulsa à mudanças, dificuldade no processo de ensino-aprendizagem, impasses no convívio social, disfunção do sono, comportamentos agressivos e ansiosos. Podem ocorrer disfunções intestinais, decorrentes de uma maior permeabilidade do órgão, inflamação, redução da produção de enzimas

digestivas, bem como, flatulências, dores abdominais, alterações de peso, intolerâncias, vômitos e diarreia (BARBOSA; FIGUEIRÓ, 2021).

Característica recorrente em pacientes com diagnóstico de TEA é a seletividade alimentar, principalmente em crianças, marcada pela indiferença ou rejeição à determinados alimentos, bem como, pela inapetência, isso se deve a alguma inaptidão motora ou modificação no processamento sensorial, devido a alterações na propagação das sinapses, resultando em sensibilidade sensorial em vários níveis (STAAL et al, 2012; VALENZUELA-ZAMORA ET AL, 2022).

Estas alterações no comportamento alimentar muitas vezes são baseadas nas condições organolépticas dos alimentos, onde são observados mais amplamente o odor, a temperatura, as condições visuais e a textura, dessa forma, as pessoas com TEA podem se alimentar com alimentos que apresentam apenas uma determinada cor ou uma textura que seja mais tolerada por eles, assim como, alimentos com alto valor energético, grande quantidade de amido e ricos em gorduras e açúcares (SILVA; MULICK, 2009). Tais condições muitas vezes comprometem o acesso à alimentação adequada, saudável e variada, ocasionando em alguns casos em carências nutricionais (CARVALHO, et al, 2012).

A nutrição adequada e a terapia nutricional são reconhecidas como direitos dos pacientes com diagnóstico de TEA, segundo a Lei Federal 12.764/2012, que estabelece inúmeros parâmetros para esta população no Brasil. Nesse contexto, o presente capítulo pretende promover uma atualização sobre o papel dos diferentes compostos bioativos no acompanhamento nutricional no TEA, destacando-se o papel fundamental da nutrição e a importância do acompanhamento nutricional direcionado para estes pacientes.

2. Vitaminas e Minerais

Visando melhorar a sintomatologia e mudanças comportamentais, em muitos estudos vêm sendo analisadas a ingestão apropriada de vitaminas e minerais, considerando que autistas manifestam inadequação de micronutrientes, seja pelo consumo inadequado ou disfunções metabólicas que os impedem de absorverem em níveis normais, buscando melhoras na saúde de

uma maneira geral, que pode propiciar avanços nas condutas educacionais e hábitos (PANGRAZZI; BALASCO; BOZZI, et al. 2020^b).

Estudos realizados em pacientes com TEA também indicaram que a disfunção do sistema imunológico é frequentemente sustentada por um forte estado inflamatório, que pode estar associado ao padrão alimentar (SINISCALCO et al, 2018; CROONENBERGHS et al, 2002). Embora ligação entre o sistema imunológico prejudicado e o TEA tenha sido postulada há muito tempo, somente nas últimas décadas a ciência examinou mais de perto a contribuição potencial de tal sistema para o TEA. Além disso, sinais de ativação microglial, bem como aumento de citocinas e quimiocinas inflamatórias (ou seja, interferon (IFN) γ , interleucina (IL)-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocina motif ligand C-C (CCL)- 2) foram encontrados no cérebro e líquido cefalorraquidiano de indivíduos com TEA (GOTTFRIED et al, 2015; LI et al, 2009). Além disso, a neuroinflamação central e as respostas inflamatórias alteradas, juntamente com alterações sinápticas, foram mostradas (PANGRAZZI; BALASCO; BOZZI, 2020^b; MATTA; HILL-YARDIN; CRACK, 2019), sugerindo que o aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias no TEA e que pode representar um forte contribuinte para a patogênese e gravidade desses distúrbios. Tais características reforçam a importância dos antioxidantes naturais e em sua atividade anti-inflamatória como um alvo potencial para tratar e atenuar a sintomatologia do TEA. Conforme apresentado na figura 1, os nutrientes são muito importantes para o tratamento do TEA.

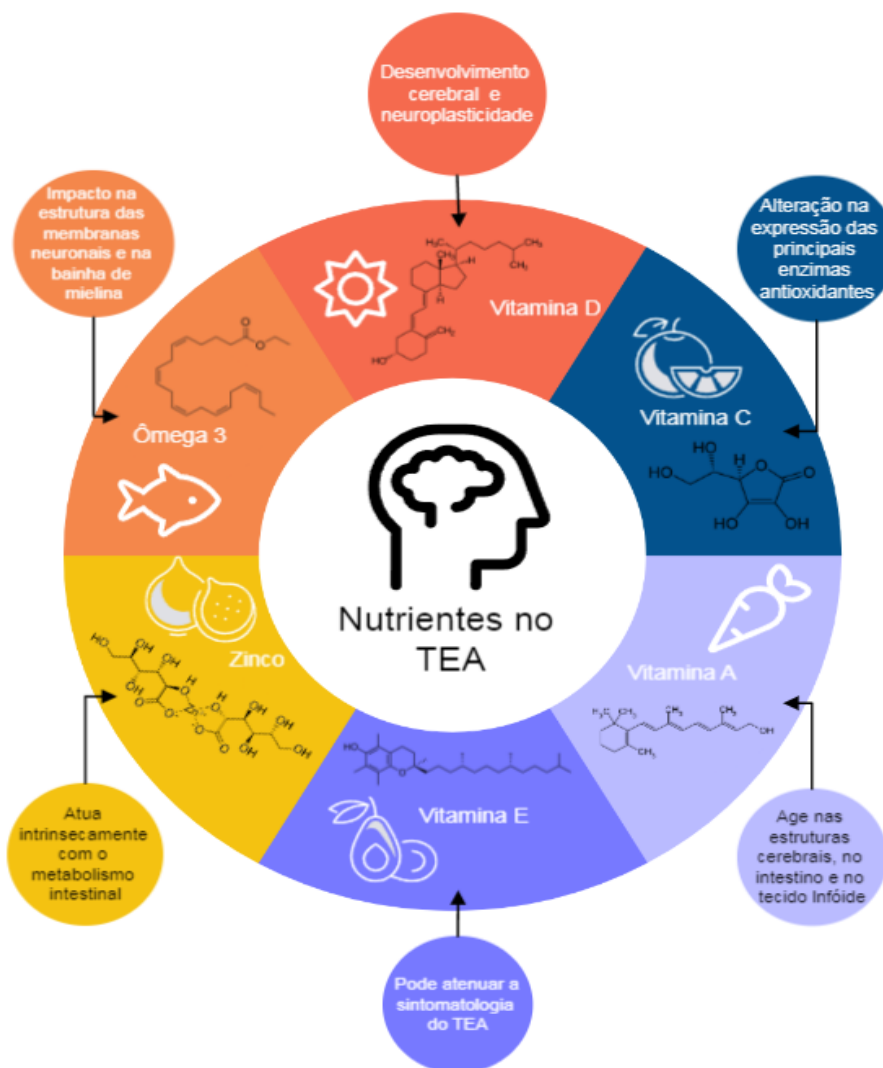


Figura 1. Nutrientes importantes e suas respectivas funções no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Fonte: As autoras.

2.1. Vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, que tem como principal função a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo. No entanto, essa vitamina vem sendo associada a riscos reduzidos ao desenvolvimento de doenças autoimunes, síndrome metabólica e até alguns tipos de câncer, bem como, regulação da expressão gênica (COMINETTI; COZZOLINO, 2020). Ainda mais, a vitamina D atua no desenvolvimento cerebral, especialmente em sua

neuroplasticidade, já que a enzima responsável pela síntese de vitamina D, a 1 α -hidroxilase, se encontra em grandes quantidades nesse tecido (ZHOU et al, 2018), como também, no funcionamento do cérebro, desde a especificação em células neuronais até sua morte, à regulação das sinapses e dos neurotransmissores, bem como, na diminuição do estresse oxidativo (KARRAS, et al., 2018).

No TEA, muitos estudos elucidaram que crianças portadoras dessa condição possuem níveis sanguíneos inferiores de vitamina D, em relação a crianças normais. García-Serna e Morales (2020), encontraram associação entre níveis elevados de vitamina D e melhor desenvolvimento cognitivo dos fetos humanos. No entanto, níveis abaixo de 20 ng/mL, tanto no sangue materno durante a gestação, quanto no sangue do recém-nascido aportaram maiores chances no desenvolvimento de sintomas semelhantes ao autismo, assim como, formas de comportamento típicos do transtorno (LÓPEZ-VICENTE et al., 2019).

Nesse sentido, a suplementação de vitamina D, apresenta resultados promissores no TEA, pois pode melhorar os sinais e sintomas, reduzir as mutações genéticas nesse condição decorrentes da deficiência desse micronutriente (SIRACUSANO et al., 2020), assim como, da proliferação exagerada das células neuronais que desencadeiam o crescimento excessivo do cérebro, melhora nos comportamentos sociais e repetitivos, induzido pelos sistemas de neurotransmissores desregulados, como por exemplo, a deficiência do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA) nos tecidos cerebrais, o que pode remeter ao diagnóstico de TEA (STAAL et al., 2012). Em virtude das ações da vitamina D no sistema imune, não permitindo uma resposta imune exagerada, por meio do controle do mecanismo de produção das células T reguladoras, bem como de reações autoimunes, interfere nas respostas comportamentais de indivíduos com autismo. Além disso, a vitamina D apresenta ações imunomoduladoras o que pode culminar na diminuição dos processos inflamatórios no cérebro, que em pessoas com TEA se encontra elevado pela presença de citocinas, interferindo no comprometimento cognitivo (ZHOU, et al, 2018).

No TEA devido ao estresse oxidativo e as disfunções mitocondriais recorrentes, a vitamina D pode atuar como antioxidante, por conseguir inibir a

produção da enzima óxido nítrico sintase, controlar a glutathione, assim como, diminuição da ação das células gliais, e a inflamação neuronal (WANG, et al, 2022).

Contudo, apesar de vários estudos terem sido conduzidos tanto em animais e humanos, os quais apontaram alguns dos efeitos terapêuticos da vitamina D no TEA, ainda não há um consenso na comunidade científica (WANG, et al, 2022).

2.2. Vitamina A

A vitamina A é um termo que compreende uma série de compostos lipossolúveis que incluem retinóides (retinol, retinal, ácido retinóico e palmitato de retinila), bem como carotenoides com atividade biológica de vitamina A. É encontrada no ambiente em sua forma livre ou presentes em alimentos de origem animal e em algumas bactérias na forma esterificada. Sua principal função é a manutenção da visão, pois atua nas proteínas sensíveis à luz na retina, além disso apresenta ação moduladora do sistema imune, promove integridade aos tecidos epiteliais, assim como, está envolvida no crescimento, diferenciação, proliferação celular, espermatogênese, desenvolvimento fetal, e na expressão gênica, bem como, é fundamental no apetite, paladar e audição (COMINETTI; COZZOLINO, 2020).

No TEA, as crianças tendem a ter menores índices séricos de vitamina A em relação a indivíduos típicos, isso se deve aos sintomas gastrointestinais, como constipação, aliados à recusa alimentar pelos principais alimentos fontes e possível disabsorção dessa vitamina que é sintetizada especialmente no intestino delgado. Os benefícios da vitamina A no TEA, são reconhecidos, tais como, auxiliar na função nervosa, por agir nas estruturas cerebrais, melhora nas funções intestinais, assim como, no tecido linfóide, além de controlar a liberação de citocinas e serotonina (LIU et al., 2021).

2.3. Vitaminas E e C

Estudos têm mostrado que todos os componentes envolvidos na rede das vitaminas E e vitamina C e além delas a glutathione, são prejudicados no TEA. Alterações na expressão das principais enzimas antioxidantes do sistema de eliminação de espécies reativas de oxigênio estão presentes tanto em modelos experimentais relacionados ao TEA, como nos pacientes com diagnóstico, tanto no cérebro, como no sangue periférico (PANGRAZZI; BALASCO; BOZZI, 2020^a; MEGUID et al, 2017). Isso indica que os níveis de estresse oxidativo podem ser elevados com TEA.

Foi descrito que a concentração de vitamina E no sangue reduzida está associada a comportamentos semelhantes ao TEA, porém são necessários mais estudos para avaliar se a suplementação de vitamina E pode atenuar os sintomas do TEA. A deficiência de vitamina C também foi observada no TEA. Diferentemente da vitamina E, que é lipossolúvel, a vitamina C não é armazenada em nenhum reservatório do organismo. Como não é produzido endogenamente, é rapidamente perdida na urina se não for suplementado pela dieta. Assim, a concentração plasmática de vitamina C está relacionada à sua ingestão alimentar e tem uma meia-vida de 12 a 24 horas (COMINETTI; COZZOLINO, 2020). O consumo de quantidades muito baixas de alimentos ricos em vitamina C pode levar ao escorbuto, uma doença rara que ocorre principalmente em pessoas com hábitos alimentares incomuns, alcoolistas ou com transtornos mentais. Recentemente, o aumento da prevalência de escorbuto foi observado em crianças com TEA. Esta situação pode ser causada por má absorção de vitamina C e/ou baixa ingestão de vegetais e frutas in natura. Além disso, baixos níveis de vitamina C foram observados no sangue de crianças com TEA, em comparação com controles saudáveis (MEGUID et al, 2017). Outro aspecto que normalmente pode ser observado em crianças com TEA é a diminuição do nível de glutathione, particularmente em sua forma reduzida (GEIER et al, 2009). Paralelamente, os níveis de glutathione oxidada são maiores do que em crianças com desenvolvimento normal. Como a glutathione reduzida é necessária para regenerar o ácido docosahexaenóico (DHA) a partir do ascorbato, níveis mais baixos de vitamina C em sua forma reduzida podem ser esperados com TEA. Consequentemente, quantidades aumentadas de vitamina

E em sua forma tocoferoxila/tocotrienoxila oxidada podem estar presentes na presença de TEA (PANGRAZZI; BALASCO; BOZZI, 2020^b). Vale ressaltar que mais aspectos relacionados à glutatona serão abordados mais adiante.

2.4. Zinco

Em indivíduos que apresentam TEA o consumo adequado de zinco importante, visto sua atuação para com o desenvolvimento físico e mental, sendo que geralmente as concentrações deste mineral estão diminuídas para a enfermidade descrita. Durante o processo de crescimento do feto, ocorre a estruturação da morfogenia cerebral, que por sua vez possui dependência da regulação de zinco para que o sistema nervoso se desenvolva sem que haja disfunções, estas que podem acarretar possíveis transtornos neurocognitivos. Além disso, sua deficiência auxilia durante as “respostas” do sistema intestino/cérebro, causando um impacto nos processos fisiológicos do intestino, que desta forma afeta o sistema imunológico do indivíduo (NASCIMENTO, 2022).

3. Ômega-3

O ômega-3, também conhecido como n-3, é uma classe de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) amplamente distribuídos na natureza, constituinte muito importante do metabolismo lipídico. Três tipos principais de ácidos graxos ômega-3 são fundamentais para a fisiologia humana: o ácido α -linolênico (ALA), presente nos óleos vegetais, e os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), ambos comumente encontrados em óleos marinhos.

Sabe-se que o metabolismo prejudicado dos ácidos graxos afeta a função cerebral normal, com impacto na estrutura das membranas celulares neuronais, bem como no desenvolvimento da bainha de mielina. Em particular, o DHA constitui 90% de toda a quantidade de ômega-3 no cérebro humano e 10-20% do total de lipídios. Em estudo recente foi relatada uma ligação entre o metabolismo anormal de ácidos graxos e a fisiopatologia do TEA (BOZZATELLO et al, 2016). O aumento da ingestão de DHA reduz o risco de transtorno bipolar, esquizofrenia e depressão, enquanto baixos níveis dessa molécula são um fator

de risco potencial para doenças mentais. Crianças com TEA apresentaram níveis mais baixos de DHA e EPA e níveis séricos totais de ômega-3 mais baixos em comparação com crianças saudáveis da mesma idade (MAZAHERY et al, 2017). Esta condição pode ser causada por defeitos nas enzimas envolvidas na produção e metabolização de DHA e EPA a partir de ALA, deficiência na incorporação da membrana celular ou disfunção na oxidação mitocondrial de ácidos graxos poliinsaturados. Mais recentemente, um modelo que liga o fenótipo TEA e a deficiência de DHA foi proposto (HALL, 2016). O eixo intestino-cérebro foi recentemente sugerido como uma via alternativa para a ação do ômega-3 contra o TEA. De fato, a deficiência de ácido graxo n-3 durante o período perinatal é conhecida por alterar o equilíbrio microbiano intestinal na prole, levando a uma redução na densidade bacteriana e uma proporção reduzida de Firmicutes para Bacteroidetes, importantes cepas de modulação intestinal (MADORE et al, 2016). A suplementação de ômega-3 pode aumentar as espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* no intestino e diminuir os níveis de potenciais patobiontes pertencentes à família *Enterobacteriaceae*. Além disso, o supercrescimento microbiano prejudicou a absorção e o metabolismo de PUFAs e outras moléculas. Em conjunto, a administração de ômega-3 pode melhorar comportamentos semelhantes ao TEA em pessoas autistas, provavelmente reduzindo as condições neuroinflamatórias no cérebro e apoiando a funcionalidade ideal do eixo intestino-cérebro.

4. Polifenóis

4.1. Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos ou polifenóis dietéticos são compostos bioativos com potencial na prevenção e tratamento de diversas doenças crônicas, principalmente devido à sua capacidade de modular as principais vias de sinalização pró-inflamatórias e pró-oxidantes. Amplamente difundidos em muitos alimentos de consumo diários, como os in natura frutas, vegetais, sementes e bebidas, estes compostos têm sido extensivamente estudados no contexto de várias doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativos, câncer e distúrbios inflamatórios intestinais (ZEKEYA et al.,

2022; RAHMAN et al, 2021), e mais recentemente no contexto de transtornos do neurodesenvolvimento, ou seja, TEA e síndrome de Down (SERRA et al., 2019).

Conforme já apontado anteriormente, muitos estudos relataram aumento do estresse oxidativo em indivíduos com TEA, incluindo diminuição das enzimas antioxidantes e aumento dos produtos de oxidação de DNA, lipídios e proteínas tanto no cérebro quanto na circulação periférica (LIU et al., 2022; FENG et al., 2017, DEPINO, 2013;).

Embora os estudos utilizando polifenóis como aliados ao tratamento no TEA, em sua maioria ainda tem sido desenvolvido sem modelos experimentais, induzidos pelo fármaco conhecido como ácido valpróico, a preocupação com sua eficácia *in vivo* ocorre constantemente. No entanto, evidências acumuladas sugerem que esses compostos podem atingir grandes concentrações no trato gastrointestinal, o que pode ser importante no contexto de distúrbios intestinais e neurológicos, especialmente nas vias de modulação do “eixo intestino-cérebro”.

No entanto, é importante destacar que a preocupação mais séria quanto ao uso de polifenóis na prática clínica é a sua baixa biodisponibilidade. Portanto, muitos esforços têm sido feitos para o desenvolvimento de suplementos com maior utilização e eficiência *in vivo*. Com relação a isso, algumas novas formas de apresentação e misturas de compostos foram testadas. A maioria dessas novas formulações visa aumentar a absorção desses compostos naturais e diminuir a complexidade de seu metabolismo (VACCA et al., 2016).

Conforme demonstrado na figura 2, os compostos fenólicos são importantes para condução da terapia nutricional no TEA.

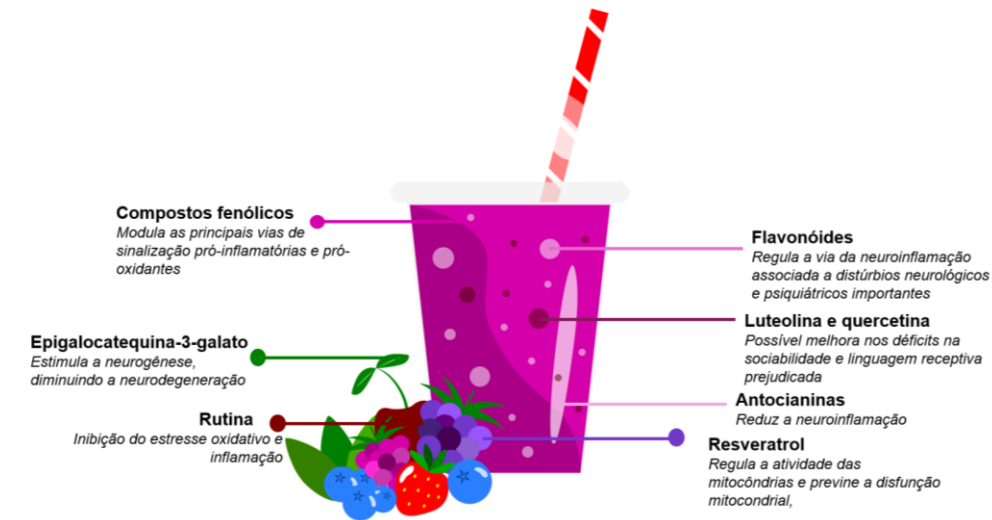


Figura 2. Benefícios dos compostos fenólicos e demais compostos bioativos no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Fonte: As autoras.

4.2. Resveratrol

O resveratrol é um composto polifenólico do tipo estilbeno, naturalmente presente em uvas, pinheiros, amendoins e vinho tinto. A maior parte de uma dose intravenosa de resveratrol em humanos é convertida principalmente em sulfatos conjugados em aproximadamente 30 min, e no soro a meia-vida dos metabólitos totais é de aproximadamente 9,2 h (WALLE et al., 2004). Nas últimas duas décadas, o resveratrol recebeu atenção especial da comunidade científica e tem sido associado a papéis protetores e terapêuticos em diversas doenças. O resveratrol é amplamente reconhecido como um composto antioxidante e anti-inflamatório além de mostrar efeitos neuroprotetores (GOTTFRIED et al, 2011). Todas essas atividades biológicas poderiam ser de interesse na terapêutica do autismo.

Vários estudos têm mostrado que os polifenóis, entre os quais se destaca o resveratrol, podem regular a atividade das mitocôndrias e prevenir a disfunção mitocondrial, comumente presente em pacientes com TEA (JARDIM et al., 2018). Bellaver et al. (2016) relataram que o resveratrol é eficiente na prevenção da regulação negativa da expressão do citocromo C oxidase e na supressão da produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio nas células conhecidas

como astrócitos hipocampais primários (em modelos estimulados por ácido valpróico) as quais tem sido alvo de importantes avanços nas pesquisas sobre o TEA.

No caso específico de distúrbios cerebrais, como TEA, dados relatados apoiaram os efeitos diretos de alguns compostos polifenólicos sobre o cérebro, após permeabilidade através da barreira hematoencefálica. É conhecido que a estrutura química destes compostos naturais, nomeadamente em termos de número e posição dos grupos glicosídeo e hidroxila, é determinante para o transporte transmembrana (YANG et al., 2014).

Bambini-Junior (2014) e seus colaboradores investigaram a influência do tratamento pré-natal com resveratrol sobre comportamentos sociais em um modelo roedor de autismo, induzido por exposição pré-natal ao ácido valpróico, por meio de um teste de três câmaras para medir memória social e preferências. Tal estudo demonstrou ser uma estratégia experimental promissora para avaliar novos alvos moleculares possivelmente envolvidos na etiologia do autismo, bem como as alterações do desenvolvimento implicadas em comprometimentos neurais e comportamentais no TEA. A administração pré-natal de resveratrol demonstrou ser eficaz na prevenção dos prejuízos sociais induzidos pelo ácido valpróico.

Além disso, o resveratrol e outros polifenóis do vinho tinto são capazes de regular a microbiota intestinal em humanos, aumentando o número de grupos bacterianos benéficos para a saúde, nomeadamente *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Enterococcus* (DUDA-CHODAK et al., 2015). Estas moléculas podem atingir altas concentrações no lúmen intestinal (HALLIWELL, 2007) aliado à sua capacidade de modular o eixo microbiota-intestino-cérebro, tornando o uso desses compostos promissoras estratégias terapêuticas para distúrbios cerebrais (SERRA et al., 2019). Como a modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro ainda é pouco explorada no contexto do TEA, merece maior atenção por parte comunidade científica em estudos futuros.

4.3. Flavonóides

Os flavonoides constituem um grande grupo de compostos fenólicos amplamente presentes na dieta humana, pois são encontrados em frutas,

vegetais e bebidas derivadas de plantas. São classificados em seis subclasses principais, que incluem flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanóis, antocianinas e isoflavonas. Evidências recentes indicam que os flavonoides desempenham papel na regulação das principais vias de sinalização, como fator nuclear *kappa-light-chain-enhancer* da via de células B ativadas (NF- κ B), Janus quinase e transdutor de sinal e ativador de proteínas de transcrição (JAK/STAT), via do receptor *Toll-like* (TLR) e cAMP proteína de ligação ao elemento de resposta (CREB), envolvida na neuroinflamação associada a distúrbios neurológicos e psiquiátricos importantes, incluindo TEA (SAVINO et al., 2023; HAMSALAKSHMI et al., 2022; DAVINELLI et al., 2020).

A literatura tem destacado estudos que contemplam os seguintes flavonóides: rutina, epigallocatequina-3-galato (EGCG), luteolina, quercetina e antocianinas.

4.4. Rutina

Dado que a relação dose-resposta dos polifenóis se encaixa em um padrão hormético, os polifenóis dietéticos têm a capacidade de induzir respostas adaptativas ao estresse em baixas doses e são tóxicos em altas doses, como mostrado em muitos modelos *in vitro* e *in vivo* da doença (CALABRESE et al., 2016). Vários polifenóis demonstraram modular a via de sinalização da sirtuína (SIRT) 1, em ensaios *in vitro* e *in vivo*, interferindo nos principais processos celulares, ou seja, controle do ciclo celular, reparo do DNA, agregação de proteínas, inflamação e função mitocondrial. A rutina, um flavonoide facilmente encontrado em frutas cítricas, demonstrou ativar a SIRT1, inibindo estresse oxidativo e inflamação em ratos (NG et al., 2016).

4.5. Epigallocatequina-3-galato

Principal flavonoide do chá verde, epigallocatequina-3-galato (EGCG), assim como o resveratrol, demonstraram ativar o eixo SIRT1/AMPK/PGC1 α , ativando a neurogênese em um modelo experimental de camundongo de síndrome de Down (TROVÒ et al., 2020). Em estudo desenvolvido na Turquia (OZDEMIR, 2020), modelos experimentais de autismo (roedores) induzidos por

ácido propiônico (PPA) foram suplementados com EGCG e apresentaram diminuição da neurodegeneração por aumento dos níveis de fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), receptor de tropomiosina quinase B (TrkB) e proteína dependente de cálcio/calmodulina quinase II subunidade alfa (CaMKII- α), demonstrando modulação nas vias de sinalização destes compostos por ação do EGCG.

4.6. Luteolina e quercetina

Um total de 145 crianças foram investigadas em cinco estudos clínicos envolvendo os efeitos dos flavonoides luteolina e quercetina no TEA (EKICI, 2020; BERTOLINO et al., 2017; TSILIONI et al., 2015; TALIOU et al., 2013; THEOHARIDES et al., 2012). Semelhante aos resultados obtidos com o modelo do camundongo, Bertolino et al. (2017) relataram que um tratamento de luteolina por 12 meses melhorou o quadro clínico em uma criança do sexo masculino de 10 anos de idade, com redução nos comportamentos estereotipados. Em um ensaio clínico com 17 crianças que receberam glicocorticóides por pelo menos 3 meses para reduzir a neuroinflamação e melhorar os traços autistas, a suplementação com quercetina por 18 meses melhorou algumas características do TEA, como déficits na sociabilidade e linguagem receptiva prejudicada (EKICI, 2020).

Um estudo prospectivo de 26 semanas demonstrou que uma formulação de suplemento dietético contendo luteolina e quercetina pode fornecer benefícios significativos em crianças com TEA, tanto no funcionamento adaptativo quanto nas dificuldades comportamentais. Esses flavonóides são considerados seguros, e o único efeito adverso observado nos indivíduos foi a irritabilidade transitória (TALIOU et al., 2013). Usando os mesmos flavonóides na mesma dose, uma série de casos aberta não controlada mostrou que o tratamento com luteolina e quercetina por 4 meses pode aumentar a atenção e a sociabilidade em crianças com TEA. Os autores também relataram uma melhora na disfunção gástrica que pode ter tido um impacto substancial nas melhorias observadas nessas crianças (THEOHARIDES et al., 2012). Da mesma forma, um estudo aberto em uma coorte de 40 crianças com TEA mostrou que os níveis séricos de IL-6 e TNF diminuíram significativamente após um período de tratamento de 26

semanas com luteolina e quercetina, em comparação com controles normotípicos. Este estudo também indicou um efeito positivo da luteolina e da quercetina no funcionamento adaptativo desta coorte de crianças com TEA (TSILIONI et al., 2015).

4.7. Antocianinas

As antocianinas, uma classe de flavonoides presentes em frutas silvestres, são consideradas promissoras agentes para reduzir a neuroinflamação causada pela micróglia. Serra e colaboradores (2022) demonstraram que um extrato rico em antocianina aliviou comportamentos semelhantes ao autismo em um modelo de camundongo induzido por ácido valpróico. Ao mesmo tempo, este extrato diminuiu a neuroinflamação e a inflamação intestinal, modulando a composição da microbiota intestinal. Aumento dos níveis de serotonina e redução da disfunção sináptica também foram demonstradas.

5. Glutationa e lactoferrina

Conforme apontado anteriormente, o TEA é um distúrbio multifatorial em que vários sistemas corporais são afetados e o estresse oxidativo pode servir como um elo entre esses sistemas Castejon et al. (2021). A glutathione, tripeptídeo formado pelos aminoácidos cisteína, glicina e ácido glutâmico, é encontrada em abundância nas células pois é componente do sistema antioxidante celular, que atua diretamente na eliminação e inativação de espécies reativas de oxigênio Ghanizadeh et al. (2012). A literatura aponta que em pacientes com TEA os níveis de glutathione são baixos (CASTEJON et al., 2021). James et al. (2004) afirmam que a concentração reduzida do aminoácido cisteína parece ser um dos fatores que contribuem para isso.

As proteínas do soro de leite são fontes de ácido glutâmico-cistina, que formam pontes dissulfeto, as quais não são hidrolisadas na digestão, sendo absorvidas na forma peptídica de glutamyl-cisteína, substrato para a síntese de glutathione (SGARBIERI et al., 2009). Portanto, Castejon et al. (2021) avaliaram, em estudo duplo cego, o impacto da suplementação de proteína de soro do leite rica em cisteína sobre os níveis de glutathione sérica e sobre o comportamento

de crianças com idades entre 3 e 5 anos com diagnóstico de TEA. O estudo demonstrou que a intervenção melhorou os níveis de glutathiona, bem como alguns comportamentos, além disso o produto foi bem aceito pelo público. Neste contexto, os autores indicaram que os resultados foram promissores, mas novos estudos precisam ser feitos, com maior número de indivíduos e outras idades para comprovar a efetividade do suplemento (Figura 3).

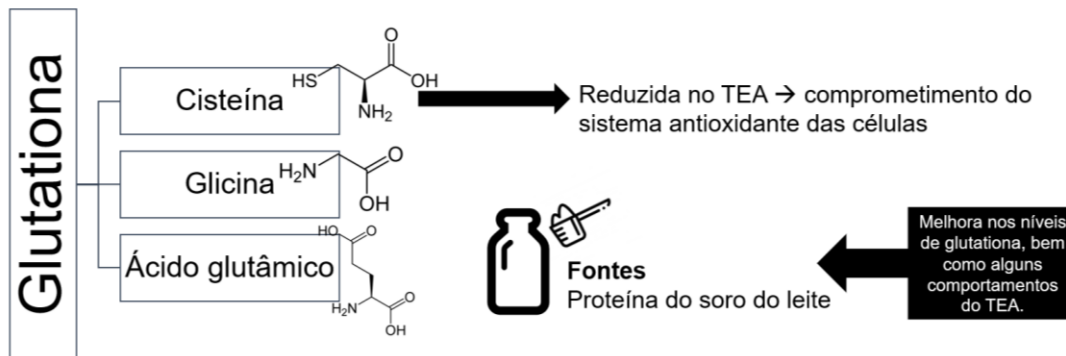


Figura 3. Potenciais da glutathiona na terapia nutricional do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Fonte: As autoras.

Estudo de revisão recente estudou os benefícios do consumo de leite de camelo para diferentes patologias e apontou que o consumo regular do produto pode trazer resultados positivos para pacientes com TEA, tais como a melhora dos sintomas e do comportamento, além de resultados interessantes relacionados à redução da inflamação e estresse oxidativo. Os autores relatam que o leite de camelo possui diferentes compostos bioativos como magnésio, zinco, ácido ascórbico, vitamina E, porém, destacam que a lactoferrina, que está presente em quantidades expressivas neste tipo de leite, tem papel de destaque na bioatividade do alimento para pacientes com TEA (IZADI et al., 2019).

A lactoferrina é uma glicoproteína, presente no soro do leite humano e no soro do leite de outras espécies como a de camelo por exemplo, que possui potencial antioxidante por favorecer a produção de glutathiona, além disso, ela apresenta propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, bem como amplo espectro antimicrobiano (JENSSEN; HANCOCK, 2009; WAKABAYASHI et al., 2006).

Quando administrada via oral, a lactoferrina e os peptídeos resultantes da sua digestão podem ter efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios porque inicialmente atuam na mucosa intestinal e posteriormente passam ter um efeito sistêmico, levando à modulação da resposta imune que resulta em atividade anti-inflamatória mediada pela inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, regulação das citocinas anti-inflamatórias, regulação da proliferação, diferenciação e ativação das células B e T, além disso, pode atuar no processo de fagocitose de neutrófilos, estímulo para a produção de macrófagos peritoniais e células *natural killer* no baço (WAKABAYASHI et al., 2006).

Em relação à atividade antimicrobiana, a hidrólise da lactoferrina por pepsina libera a lactoferricina, um peptídeo com forte ação bactericida tanto para bactérias gram-negativas como gram-positivas, sendo que este efeito parece ser devido à perturbação da membrana celular e ação proteolítica sobre componentes proteicos de microrganismos. Outro mecanismo de ação que resulta em redução de crescimento de bactérias e fungos está relacionado ao sequestro do ferro presente no meio, o que prejudica do crescimento microbiano porque a maioria das bactérias depende de Fe^{3+} como cofator para produção de energia e replicação do DNA (CARR et al. 2021; JENSSEN; HANCOCK, 2009). A baixa disponibilidade de ferro no meio pode impedir ou diminuir o crescimento de certos tipos de bactéria, porém pode promover o crescimento de bactérias com baixo teor de ferro potencialmente benéficas para os seres humanos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (SHERMAN et al., 2004).

A intervenção com lactoferrina no início da vida de leitões melhorou o desenvolvimento da função intestinal e alterou a microbiota no intestino delgado, aumentando a abundância de *Lactobacillus* e diminuindo a abundância de *Escherichia-Shigella* e *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Actinobacillus* (HU et al., 2019), sendo que esses achados corroboram como os resultados de Zhou et al. (2021) que também identificaram benefício da lactoferrina na microbiota intestinal de ratos. Em ensaio com humanos, Konstanti et al. (2022), também concluíram que a suplementação com lactoferrina aumentou a abundância relativa de *Holdemanella* microbiota de mulheres idosas saudáveis. Portanto, conforme será abordado a seguir, a microbiota intestinal de pacientes autistas parece ser

afetada, e a ingestão lactoferrina pode ter impacto positivo na microbiota destes pacientes.

6. Probióticos e prebióticos

A definição de probióticos se dá pelo mecanismo positivo de microrganismos vivos, mais especificamente na microbiota intestinal, que por sua vez devem ser administrados/ingeridos em medidas apropriadas. Dentre os seus benefícios, cabe salientiar a importante resistência a patógenos, que desta forma reforça os mecanismos de defesa do organismo. Já os prebióticos são ingredientes que possuem a capacidade de fermentação (carboidratos não-digeríveis), isto que atua na regulação da microflora gastrointestinal, trazendo consigo melhora do bem-estar dos indivíduos. Ambos os compostos bioativos possuem a capacidade de desenvolvimento positivo da saúde do hospedeiro, visto que estimulam a proliferação e atividade de bactérias necessárias ao cólon (NAVARRO et al. 2016; SAAD, 2006).

O TEA pode ter algumas complicações como a síndrome de *leaky gut* ou intestino permeável. Nesse sentido, a função de absorção e metabolização intestinal fica comprometida podendo causar sintomas específicos como distensão abdominal, dor e diarreia em grande quantidade. Em estudo conduzido por Kushak et al. (2016) com o objetivo de avaliar a função intestinal por meio da determinação da permeabilidade intestinal, inflamação da mucosa e atividade da dissacaridase em crianças com ou sem autismo submetidas a uma endoscopia, foi observado que 61% das crianças tiveram alguma inflamação no trato gastrointestinal, mas geralmente leve e não diagnóstica. Ainda, a atividade específica para lactase, sacarase, maltase e palatinase não mostrou nenhuma diferença significativa entre crianças autistas e não autistas. Os autores comentaram que não há evidências para apoiar que distúrbios gastrintestinais causam autismo. Identificar crianças com TEA que apresentam condições médicas concomitantes, como doença inflamatória intestinal, má absorção ou intolerância à lactose, pode ser um desafio porque seus sintomas são atípicos.

Como bem se sabe, existe uma estreita relação entre o intestino e o cérebro, dessa forma, um desequilíbrio na microbiota intestinal, pode tanto

resultar em danos psicológicos, como gastrointestinais (NG, *et al*, 2019). Assim sendo, os probióticos e os prebióticos são administrados para reverter os efeitos negativos da disbiose intestinal, visando fornecer melhora dos sinais e sintomas relacionados ao TEA.

Em um estudo feito por Sanctuary e colaboradores (2019), onde foi realizado um ensaio clínico utilizando como prebiótico um produto do colostro bovino em crianças com TEA, obteve como resultados redução nos sinais comumente encontrados dos comportamentos ritualistas e irritabilidade, com também, dos sintomas gastrointestinais. Em relação ao prebiótico beta-galactoligossacarídeo, realizado um ensaio clínico com crianças portadoras do transtorno do espectro autista, efetuado por Grimaldi e colaboradores (2018), não foi constatado melhorias na microbiota intestinal, no entanto, aliado a uma dieta isenta de caseína e glúten, apresentou melhorias das condições sociais dos indivíduos submetidos ao estudo.

No que diz respeito, a suplementação de probióticos em pessoas portadoras de TEA, tem como objetivo restabelecer a microbiota intestinal normal. No estudo conduzido por Kałuzna-Czapłinska *et al.* (2012), após a suplementação probiótica, teve redução na urina, dos níveis do metabólico da *Candida spp.* em pessoas com TEA. Já na pesquisa feita por Shaaban *et al.* (2018), posteriormente a administração de probiótico, notou-se redução dos níveis de *Clostridium* nas fezes das crianças com autismo. Tais microrganismos quando em grandes proporções induzem a sintomas gastrointestinais.

Além disso, os probióticos apresentam outro mecanismo de ação, atuando na redução do grau de inflamação do intestino, tal atividade é executada por meio do eixo intestino-cérebro, principalmente exercendo influência sobre os neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina (NG, *et al*, 2019). Outro fator importante, é constituição de autoanticorpos, associada tanto a disbiose intestinal, como a distúrbios da imunidade, assim sendo, no estudo efetuado por Peltó *et al.* (1998), essa hipersensibilidade poderia ser diminuída por meio da suplementação probiótica de bactérias do tipo *Lactobacillus*, agindo principalmente no aperfeiçoamento do comportamento.

O papel dos probióticos em crianças com transtorno do espectro autista (TEA) foi avaliado por Shaaban *et al.* (2018) em um estudo prospectivo. Trinta

crianças autistas de 5 a 9 anos foram suplementados por 3 meses com uma fórmula probiótica contendo 100×10^6 UFC/g de três cepas probióticas (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus* e *B. longum*). A reação em cadeia da polimerase quantitativa (q-PCR) de amostras de fezes mostrou um aumento nas unidades de colônia de níveis de *Lactobacilli* e *Bifidobacteria*, com uma diminuição significativa no peso e melhora na gravidade do autismo, bem como sintomas gastrointestinais, em comparação com resultados básicos (Figura 4).

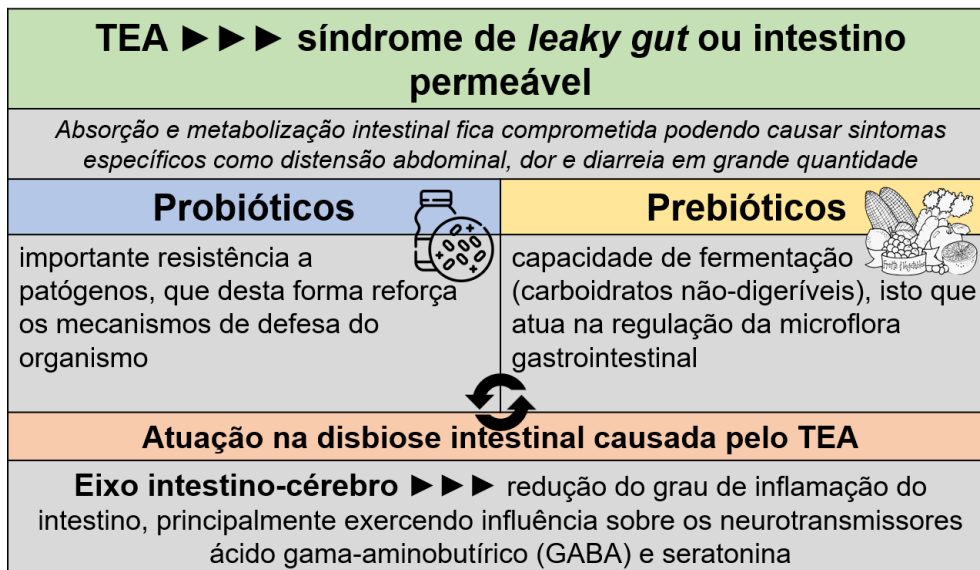


Figura 4. Importância dos pré e probióticos no tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Fonte: As autoras.

7. Considerações finais

O presente capítulo demonstrou que o TEA é um distúrbio multifatorial que afeta vários sistemas do organismo, resultando em sintomas que podem impactar significativamente na saúde e qualidade de vida do indivíduo. Foi demonstrado que ao longo das últimas décadas, as pesquisas têm elucidado conexões significativas entre a nutrição/alimentação e o desenvolvimento do cérebro, bem como os sintomas e progressão dos TEA. O estresse oxidativo parece ser amplamente distribuído no organismo destes indivíduos e o consumo de compostos bioativos por esses indivíduos, em sua maioria visa reduzir a produção de radicais livres, como também reforçar os sistemas antioxidantes corporais. Ficou demonstrado que as vitaminas D, A, C e E, assim como os

compostos fenólicos, glutatona e lactoferrina podem atuar favoravelmente para reduzir o estresse oxidativo e conseqüentemente os sintomas desses pacientes. Também foi demonstrado a importância da modulação do “eixo intestino-cérebro” para atenuação e melhora dos sintomas dos pacientes com TEA, e neste contexto, os probióticos, prebióticos e lactoferrina demonstram bioatividade.

Muitas evidências foram apresentadas, no entanto, é importante reconhecer que o manejo nutricional dos TEA não deve ser considerado uma terapia isolada, mas sim uma abordagem complementar às intervenções tradicionais e multiprofissionais. Portanto, a contínua investigação nessa área é essencial para aprofundar o conhecimento científico sobre como a alimentação pode ser utilizada de forma eficaz para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar das pessoas que vivem com TEA. Ao reunir os avanços científicos com a sensibilidade individualizada para cada paciente, pode-se vislumbrar um futuro mais esperançoso e inclusivo para aqueles afetados por essa complexa condição neuropsiquiátrica.

8. Referências

BARBOSA, Aline Braga; FIGUEIRÓ, Ronaldo. Autismo: Como amenizar os sintomas através da alimentação e contribuir no processo ensino-aprendizagem. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15704>. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/15704/14070/202456>>.

BAXTER, A. J. *et al.* The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychol Med**. v. 45, n. 3, p. 601-13, 2015.

BAMBINI-JUNIOR, V. *et al.* Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. **Neurosci. Lett**. v. 583, p. 176–181, 2014.

BELLAVER, B. *et al.* Signaling mechanisms underlying the glioprotective effects of resveratrol against mitochondrial dysfunction. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1862, p. 1827–1838, 2016.

BERTOLINO, B. *et al.* Beneficial Effects of Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin in a Mouse Model of Autism and in a Case Report of Autism. **CNS Neurosci. Ther.** v, 23, p. 87-98, 2017.

BOZZATELLO, P.; BRIGNOLO, E.; DE GRANDI, E.; BELLINO, S. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: A review of literature data. **J. Clin. Med.** v. 5, n. 67, 2016.

CALABRESE, V. *et al.* Hormesis, cellular stress response, and redox homeostasis in autism spectrum disorders. **J. Neurosci. Res.** v. 94, p.1488–1498, 2016.

CARR, L. E.; VIRMANI, M. D.; ROSA, F.; *et al.* Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. February, p. 1–17, 2021.

CARVALHO, Jair Antônio; SANTOS, Cristiane Santiago Sabeça; CARVALHO, Márcio Pedrote; SOUZA, Luciana Sant'ana. Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 5, n.1, 2012. Disponível em: < <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/51/1.pdf> >.

CASTEJON, A. M.; SPAW, J. A.; ROZENFELD, I.; *et al.* Improving Antioxidant Capacity in Children With Autism: A Randomized, Double-Blind Controlled Study With Cysteine-Rich Whey Protein. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, n. September, p. 1–15, 2021.

COMINETTI, Cristiane; COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. Barueri, SP: Editora Manole, 2020. *E-book*. ISBN 9786555761764.

CROONENBERGHS, J. *et al.* Activation of the inflammatory response system in autism. **Neuropsychobiology**, v. 45, p. 1-6, 2002.

CURATOLO, Eliana. Relacionando alterações metabólicas com Autismo. **Infanto- Rev.Neuropsiq. da Inf. e Adol.** 3(3):07-10, 1995. Disponível em: < http://www.psiquiatriainfantil.com.br/revista/edicoes/Ed_03_3/in_08_03.pdf >.

CRIADO, K. K. *et al.* Overweight and obese status in children with autism spectrum disorder and disruptive behavior. **Autism.** v. 22, n. 4, p. 450-459, 2018. DOI: 10.1177/1362361316683888. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581311/> >.

CRUCHET, S.; LUCERO, Y.; CORNEJO, V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. **Ann Nutr Metab.** v. 68, n. 1, p. 43-50, 2016. DOI: 10.1159/000445393. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356007/> >.

DAVINELLI, S.; DE STEFANI, D.; DE VIVO, I.; SCAPAGNINI, G. Polyphenols as Caloric Restriction Mimetics Regulating Mitochondrial Biogenesis and Mitophagy. **Trends Endocrinol. Metab.** v. 31, p. 536-550, 2020.

DEPINO, A. M. Peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders. **Mol Cell Neurosci.** v. 53, p. 69-76, 2013. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.10.003.

DORESWAMY, S. *et al.* Effects of Diet, Nutrition, and Exercise in Children With Autism and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. **Cureus**, 2020. DOI: 10.7759/cureus.12222. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815266/#REF7>>.

DUDA-CHODAK, A., TARKO, T., SATORA, P., SROKA, P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. **Eur. J. Nutr.** v. 54, p. 325–341, 2015.

EKICI, B. Combination of Steroid and Flavonoid for the Treatment of Regressive Autism. **J. Neurosci. Rural Pract.** v. 11, p. 216–218, 2020.

FENG, C. *et al.* Redox proteomic identification of carbonylated proteins in autism plasma: insight into oxidative stress and its related biomarkers in autism. **Clin Proteomics.** v. 14, p. 1-8, 2017. DOI: 10.1186/s12014-017-9138-0.

GARCÍA-SERNA, A. M.; MORALES, E. Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis. **Mol. Psiquiatria**, v. 25, n. 10, p. 2468–2481., 2020. DOI: 10.1038/s41380-019-0357-9. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696940/> >.

GEIER, D. A. *et al.* A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders. **Neurochem. Res.** v. 34, p. 386-393, 2009.

GHANIZADEH, A.; AKHONDZADEH, S.; HORMOZI, M.; *et al.* Glutathione-Related Factors and Oxidative Stress in Autism, A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 23, p. 4000–4005, 2012.

GRIMALDI, R. *et al.* A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 133, 2019. DOI: 10.1186/s40168-018-0523-3.

GOTTFRIED, A.; QUINCOZES-SANTOS, K.; BASLI, T.; RICHARD, T. Resveratrol and Neuroprotection. **Nova Publisher**, 2011.

GOTTFRIED, C. *et al.* The impact of neuroimmune alterations in autism spectrum disorder. **Front. Psychol.** v. 6, n. 95, 2015.

HALL, B. The role of brain lipids in the causal model of autism: Re-interpretation of the existing data. **Hypothesis**, v. 14, p. 1–6, 2016.

HALLIWELL, B. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? **Cardiovasc. Res.** v. 73, p. 341–347, 2007.

HAMSALAKSHMI ALEX, A. M.; AREHALLY MARAPPA, M.; JOGHEE, S.; CHIDAMBARAM, S. B. Therapeutic benefits of flavonoids against neuroinflammation: A systematic review. **Inflammopharmacology**, v. 30, p. 111-136, 2022.

HILL, A. P.; ZUCKERMAN, K. E.; FOMBONNE, E. Obesity and Autism. **Pediatrics**, 2015. DOI: 10.1542/peds.2015-1437. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657601/>.

HU, P.; ZHAO, F.; ZHU, W.; WANG, J. Effects of early-life lactoferrin intervention on growth performance, small intestinal function and gut microbiota in suckling piglets. **Food and Function**, v. 10, n. 9, p. 5361–5373, 2019.

ISAÍAS, Jorge Miguel dos Reis. **Prevalência e etiologia de Transtorno do Espectro do Autismo: O que mudou nos últimos cinco anos?** 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade de Beira Interior, Covilhã, 2019. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8707/1/6964_14763.pdf>.

IZADI, A.; KHEDMAT, L.; MOJTAHEDI, S. Y. Nutritional and therapeutic perspectives of camel milk and its protein hydrolysates: A review on versatile biofunctional properties. **Journal of Functional Foods**, v. 60, n. March, p. 103441, 2019. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103441>>.

JAMES, S. J.; CUTLER, P.; MELNYK, S.; et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, n. 6, p. 1611–1617, 2004.

JARDIM, F. R. *et al.* Resveratrol and brain mitochondria: a review. **Mol. Neurobiol.** v. 55, p. 2085–2101, 2018.

JENSSEN, H.; HANCOCK, R. E. W. Antimicrobial properties of lactoferrin. **Biochimie**, v. 91, n. 1, p. 19–29, 2009.

KALUZNA-CZAPLINSKA, J.; BLASZCZYK, S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. **Nutrition**. v. 28, p. 124-126, 2012. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.002.

KARRAS, S. N.; WAGNER, C. L.; CASTRACANE, V. D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. **Metabolism**, v. 86, p. 112-123, 2018. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066285/>>.

KONSTANTI, P.; VAN SPLUNTER, M.; VAN DEN BRINK, E.; et al. The Effect of Nutritional Intervention with Lactoferrin, Galactooligosaccharides and Vitamin D on the Gut Microbiota Composition of Healthy Elderly Women. **Nutrients**, v. 14, n. 12, p. 1–12, 2022.

KUSHAK, R.I. *et al.* Evaluation of Intestinal Function in Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 62, n.5, p. 687-91, 2016.

LI, X. *et al.* Elevated immune response in the brain of autistic patients. **J. Neuroimmunol.** v. 207, p. 111-116, 2009.

LIU, Xukung.; LIN, Jing.; ZHANG, Huagie, et al. Oxidative stress in Autism Spectrum Disorder - current progress of mechanisms and biomarkers. **Frontiers in psychiatry**, v. 13, 2022.

LIU, Zhonghui, *et al.* Research progress in vitamin a and Autism Spectrum Disorder. **Behav Neurol**. 2021. DOI: 10.1155/2021/5417497. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34917197/>>.

LÓPEZ-VICENTE, M. *et al.* Maternal circulating Vitamin D₃ levels during pregnancy and behaviour across childhood. **Sci Rep**. v. 9, n. 1, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-51325-3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616023/>>.

MADORE, C. *et al.* Neuroinflammation in autism: Plausible role of maternal inflammation, Dietary omega 3, and microbiota. **Neural Plasticity**, p. 1-15, 2016.

MATTA, S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. **Brain Behav. Immun**. v, 79, p. 75-90, 2019.

MAZAHERY, H. *et al.* Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. **Nutrients**, v. 9, n. 155, 2017.

MEGUID, N. A. *et al.* Expression of reactive oxygen species-related transcripts in Egyptian children with autism. **Biomark Insights**, v. 12, 2017.

NASCIMENTO, Priscila Kelly da Silva Bezerra do. Status de zinco e o transtorno do espectro autista em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal-RN, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/50893/1/Statuszincotranstorno_Nascimento_2021.pdf>.

NAVARRO, F. LIU, Y. RHOADS, J.M. Os probióticos podem beneficiar crianças com transtornos do espectro do autismo?. **World Journal of Gastroenterology** 2016, 22(46). Disponível em: <[file:///C:/BKP/Downloads/2016_Navarro.%20Suplementa%C3%A7%C3%A3o%20de%20probiotico%20pode%20beneficiar%20no%20autismo%20\(1\)%20\(2\).pdf](file:///C:/BKP/Downloads/2016_Navarro.%20Suplementa%C3%A7%C3%A3o%20de%20probiotico%20pode%20beneficiar%20no%20autismo%20(1)%20(2).pdf)>.

NG, Q. X. *et al.* A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 5, p. 129, 10 mai. 2019. DOI: 10.3390/medicina55050129.

OZDEMIR, OGUZHAN. The green tea polyphenol EGCG modulates NGF, BDNF, and CAMKII-A pathways to alleviate neurological damage in autism-induced rats. **Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research**, v. 77, n. 6 p. 889-895, 2020.

PANGRAZZI, L.; BALASCO, L.; BOZZI, Y. Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders. **Int. J. Mol. Sci**. v. 21, n. 3293, 2020a.

PANGRAZZI, L.; BALASCO, L.; BOZZI, Y. Natural Antioxidants: A Novel Therapeutic Approach to Autism Spectrum Disorders? **Antioxidants**, v. 9, n. 1186, 2020b. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/antiox9121186>>.

PELTO, L. *et al.* Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. **Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.** v. 28, p. 1474-1478, 1998. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00449.x.

PENAFORTE, Nathália de Freitas; VASCONCELOS, Carlos Augusto Carvalho; FLÔR, Angélica de Kassia Barbosa. Possível relação das alterações dietéticas de micronutrientes com a sintomatologia comportamental no distúrbio do espectro autista. **Jornal Memorial da Medicina**, v. 1, n. 2, p. 37–45, 2019 DOI: 10.37085/jmmv1.n2.2019.pp.37-45. Disponível em: <<https://jornalmemorialdamedicina.com/index.php/jmm/article/view/16>>.

RAHMAN, M. M. Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. **Molecules**. v. 27, n. 1, p. 233, 30 dez. 2021. DOI: 10.3390/molecules27010233. PMID: 35011465; PMCID: PMC8746501.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-9332200600010000>>.

SANCTUARY, M. R. *et al.* Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. **PLoS One**, v. 14, n. 1, 09 de jan, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0210064.

SGARBIERI, V. C.; ZIEGLER, F. L. F.; CASTRO, G. Componentes do Leite e Sistema Imune. **Leite para Adultos - Mitos e Fatos Frente à Ciência**. p.391–329, 2009.

SAVINO, R. *et al.* The Emerging Role of Flavonoids in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. **J Clin Med**. v. 12, n. 10, p. 3520, 17 may 2023. DOI: 10.3390/jcm12103520. PMID: 37240625; PMCID: PMC10219283.

SHAABAN, S. Y. *et al.* The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. **Nutr. Neurosci.** v. 21, p. 676-681, 2018. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347746.

SHERMAN, M. P.; BENNETT, S. H.; HWANG, F. F. Y.; YU, C. Neonatal small bowel epithelia: Enhancing anti-bacterial defense with lactoferrin and Lactobacillus GG. **BioMetals**, v. 17, n. 3, p. 285–289, 2004.

SERRA, D.; ALMEIDAA L. M.; DINIS, T. C. P. Polyphenols as food bioactive compounds in the context of Autism Spectrum Disorders: A critical mini-review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 102, p. 290-298, 2019.

SERRA, D. *et al.* Attenuation of Autism-like Behaviors by an Anthocyanin-Rich Extract from Portuguese Blueberries via Microbiota-Gut-Brain Axis Modulation in a Valproic Acid Mouse Model. **Int. J. Mol. Sci.** V. 23, p. 9259, 2022.

SILVA, M.; MULICK, J.A. Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 29, n. 1, p. 116-131, 2009.

SINISCALCO, D.; SCHULTZ, S.; BRIGIDA, A.; ANTONUCCI, N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 56, 2018.

STAAL, W. G. KROM, de M.; JONGE, M. V. de. Brief report: the dopamine-3-receptor gene (DRD3) is associated with specific repetitive behavior in autism spectrum disorder (ASD). **J Autism Dev Disord**, v. 42, n. 5, p. 885-888, 2012. DOI: 10.1007/s10803-011-1312-z. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324694/>>.

SIRACUSANO, M. *et al.* Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder. **Curr Pharm Des.** v. 26, n. 21, p. 2460-2474, 2020. DOI: 10.2174/138161282666200415174311. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294031/>>.

TALIOU, A.; ZINTZARAS, E.; LYKOURAS, L.; FRANCIS, K. An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. **Clin. Ther.** v. 35, p. 592-602, 2013.

THEOHARIDES, T. C.; ASADI, S.; PANAGIOTIDOU, S. A case series of a luteolin formulation (NeuroProtek®) in children with autism spectrum disorders. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.** v. 25, p. 317-323, 2012.

TROVÒ, L.; FUCHS, C.; DE ROSA, R.; BARBIERO, I.; TRAMARIN, M.; CIANI, E.; RUSCONI, L.. The green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) restores CDKL5-dependent synaptic defects in vitro and in vivo. *Neurobiol. Dis.* 2020, 138, 104791.

TSILIONI, I.; TALIOU, A.; FRANCIS, K.; THEOHARIDES, T. C. Children with autism spectrum disorders, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. **Transl. Psychiatry**, 2015.

VALENZUELA-ZAMORA, A. F.; RAMÍREZ-VALENZUELA, D. G.; RAMOS-JIMÉNEZ, A. Food selectivity and its implications associated with gastrointestinal disorders in children with Autism Spectrum Disorders. **Nutrients**, v. 14, n. 13, 2022. DOI: 10.3390/nu14132660. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268444/>>.

VACCA, R. A. Plant polyphenols as natural drugs for the management of Down syndrome and related disorders. **Neurosci. Biobehav. Rev.** v. 71, p. 865–877, 2016.

WAKABAYASHI, H.; YAMAUCHI, K.; TAKASE, M. Lactoferrin research, technology and applications. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 11, p. 1241–1251, 2006.

WANG, J. *et al.* Research Progress on the Role of Vitamin D in Autism Spectrum Disorder. **Front Behav Neurosci.** v. 10, n. 16, 2022. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.859151. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9128593/#B40>>.

WALLE, F.; HSIEH, M. H. DELEGGE, J. E. OATIS, J. R.; U. K. Walle, High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans, *Drug Metab. Dispos.* v. 32, p. 1377–1382, 2004.

YANG, Y. *et al.* Transport of active flavonoids, based on cytotoxicity and lipophilicity: an evaluation using the bloodbrain barrier cell and Caco-2 cell models. *Toxicol. In Vitro*, v. 28, p. 388–396, 2014.

ZEKEYA, N. *et al.* Potential of natural phenolic antioxidant compounds from *Bersama abyssinica* (Meliathacea) for treatment of chronic diseases. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 29, n. 6, 2022.

ZHOU, H.; WANG, G.; LUO, L.; *et al.* Dietary lactoferrin has differential effects on gut microbiota in young versus middle-aged APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic mice but no effects on cognitive function. *Food & nutrition*, v. 1, p. 1–14, 2021.

ZHOU, Shao-Huai *et al.* Influence of vitamin D deficiency on T cell subsets and related indices during spinal tuberculosis. *Exp Ther Med*, v. 16, n. 2, p. 718-722, 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090312/> >.

Autores

Gabriela Datsch Bennemann*, Caryna Eurich Mazur, Daniela Miotto Bernardi, Luana Minussi, Vanessa Souza Rippel

Colegiado de Nutrição, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Centro de Ciências da Saúde, Rodovia Vitorio Traiano (Contorno Leste) KM02, Bairro Água Branca, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil.

* Autor para correspondência: gabibennemann@gmail.com