

## Efeitos das Intervenções Nutricionais na Sintomatologia da Perturbação do Espectro do Autismo: Revisão Sistemática da Literatura

### Effects of Nutritional Interventions on Autism Spectrum Disorder Symptomatology: A Systematic Literature Review

Cibel Adrião<sup>1</sup>, Ana Maria Pereira<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, Portugal

<sup>2</sup>Research Center for Active Living and Wellbeing (LiveWell), Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, Portugal

\*Autor correspondente/Corresponding author: [amgpereira@ipb.pt](mailto:amgpereira@ipb.pt)

Recebido/Received: 22-01-2026; Revisto/Revised: 09-04-2026; Aceite/Accepted: 10-04-2026

#### Resumo

**Introdução:** A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por alterações persistentes na comunicação, no comportamento e na interação social. Embora a etiologia seja multifatorial, tem aumentado o interesse em compreender o papel da nutrição como intervenção complementar capaz de modular sintomas comportamentais e gastrointestinais frequentemente associados à PEA. **Objetivos:** Avaliar o efeito de intervenções nutricionais na sintomatologia de indivíduos diagnosticados com PEA. **Material e Métodos:** A pesquisa foi realizada nas bases *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. Foram incluídos 11 estudos que analisaram intervenções nutricionais em crianças e adolescentes com PEA, abrangendo suplementação e modificações dietéticas. **Resultados:** A maioria dos estudos, 72,73% (n = 8), investigou suplementos como vitamina D, ômega-3, ácido fólico, sulforafano, prebióticos e probióticos. As intervenções dietéticas — dieta baixa em FODMAPs, dieta sem glúten e dieta sem glúten e/ou sem caseína — foram avaliadas em 27,27% (n = 3) dos artigos. A dieta baixa em FODMAPs demonstrou melhorias significativas em sintomas gastrointestinais e em alguns comportamentos associados. Já as dietas sem glúten e/ou sem caseína apresentaram resultados inconsistentes. As intervenções com suplementos evidenciaram reduções em irritabilidade e hiperatividade, além de melhorias na comunicação social e na saúde intestinal, embora com variação entre estudos. **Conclusões:** As intervenções nutricionais mostram potencial para influenciar positivamente a sintomatologia da PEA. Contudo, a heterogeneidade metodológica e o número limitado de estudos exigem investigação adicional para confirmar a eficácia destas abordagens e identificar os subgrupos que podem beneficiar de forma mais consistente.

**Palavras-chave:** Perturbação do Espectro do Autismo, Nutrição, Dieta, Suplementos, Sintomas.

#### Abstract

**Introduction:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by persistent alterations in communication, behavior, and social interaction. Although its etiology is multifactorial and complex, there is growing scientific interest in understanding the role of nutrition as a complementary intervention capable of modulating behavioral and gastrointestinal symptoms commonly associated with ASD. **Objectives:** To evaluate the effect of nutritional interventions on the symptomatology of individuals diagnosed with Autism Spectrum Disorder. **Materials and Methods:** A literature search was conducted in *PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science*. Eleven studies investigating nutritional interventions in children and adolescents with ASD were included, encompassing both dietary supplementation and dietary modifications. **Results:** Most studies, 72,73% (n = 8), examined the effects of nutritional supplements such as vitamin D, omega-3, folic acid, sulforaphane, prebiotics, and probiotics. Dietary interventions — including low-FODMAP diets, gluten-free diets, and gluten-free and/or casein-free diets — were evaluated in 27,27% (n = 3) of the articles. The low-FODMAP diet demonstrated significant improvements in gastrointestinal symptoms and some behavioral outcomes, whereas gluten-free and/or casein-free diets produced inconsistent results. Supplement-based interventions showed reductions in irritability and hyperactivity, improvements in social interaction and communication, and benefits for intestinal health, although findings varied across studies. **Conclusions:** Nutritional interventions may help improve ASD symptoms, but limited and heterogeneous studies mean more research is needed to confirm their effectiveness and identify who benefits most.

**Keywords:** Autism spectrum disorder, Nutrition, Diet, Supplementation, Symptoms.

#### 1. INTRODUÇÃO

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma condição caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, associados a padrões de comportamento repetitivos, restritivos e inflexíveis, cuja expressão é desproporcional à idade e ao contexto sociocultural do indivíduo (Campisi et al. 2018; Organização Mundial da Saúde 2024). Estas alterações resultam de perturbações precoces em circuitos neurais envolvidos na socialidade, processamento sensorial, flexibilidade cognitiva e regulação comportamental, refletindo a natureza multifatorial e heterogénea da PEA (Lord et al; 2020).

Embora o início seja tipicamente identificado na infância, a apresentação clínica pode tornar-se mais evidente ao longo do desenvolvimento, sobretudo quando as exigências sociais, comunicacionais e adaptativas ultrapassam as capacidades individuais (Campisi et al. 2018; Lord et al. 2018). Assim, a PEA manifesta-se como um *continuum* de necessidades que variam em intensidade e impacto funcional, influenciadas por fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais, reforçando a importância de uma avaliação multidimensional e longitudinal (Lord et al. 2018). Esses défices repercutem-se no funcionamento pessoal, familiar, social, educacional e ocupacional, manifestando-se de forma consistente em múltiplos contextos do quotidiano (Yu et al., 2024; Organização Mundial da Saúde, 2024). A expressão clínica varia em função das características do ambiente social e educacional, refletindo diferenças nos níveis de funcionamento intelectual, nas competências linguísticas e na capacidade de adaptação (Qin et al., 2024; Posar & Visconti, 2023). Esta heterogeneidade confirma a PEA como uma condição dimensional, cujo impacto funcional resulta da interação entre fatores individuais e as exigências contextuais, exigindo abordagens de avaliação e intervenção sensíveis ao perfil de cada pessoa (Yu et al., 2024).

Em Portugal, um estudo publicado em 2005 estimou que a prevalência da PEA era de aproximadamente 1 em cada 1.000 crianças em idade escolar (Oliveira et al., 2007). Contudo, investigações mais recentes apontam para valores substancialmente superiores, em linha com a tendência global de aumento da identificação e diagnóstico da PEA. Estudos internacionais publicados entre 2021 e 2024 estimam prevalências entre 1% e 2,8% da população infantil, refletindo maior sensibilidade diagnóstica, melhoria dos sistemas de vigilância e ampliação dos critérios clínicos (Maenner et al., 2023; Zeidan et al., 2022; Salari et al., 2022).

O aumento da prevalência da PEA nas últimas duas décadas pode ser atribuída a uma combinação de fatores, como maior frequência de triagem em crianças e adultos, a melhoria dos critérios de diagnósticos e o desenvolvimento de escalas comportamentais e neuropsicológicas mais precisas, o que tem contribuído significativamente para a identificação de casos de PEA (Sharma et al. 2018; Qin et al. 2024).

O diagnóstico é um processo complexo que exige a utilização de instrumentos padronizados e validados, capazes de captar a heterogeneidade clínica e garantir uma avaliação rigorosa para orientar intervenções adequadas. Entre as ferramentas amplamente utilizadas destaca-se a *Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3Di)*,

#### 1. INTRODUCTION

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a condition characterized by persistent deficits in social communication and interaction, associated with repetitive, restrictive, and inflexible patterns of behavior, whose expression is disproportionate to the individual's age and sociocultural context (Campisi et al. 2018; World Health Organization 2024). These alterations result from early disruptions in neural circuits involved in social functioning, sensory processing, cognitive flexibility, and behavioral regulation, reflecting the multifactorial and heterogeneous nature of ASD (Lord et al; 2020).

Although onset is typically identified in childhood, clinical presentation may become more evident over the course of development, particularly when social, communicative, and adaptive demands exceed individual capacities (Campisi et al. 2018; Lord et al. 2018). Thus, ASD manifests as a continuum of needs that vary in intensity and functional impact, influenced by genetic, neurobiological, and environmental factors, reinforcing the importance of multidimensional and longitudinal assessment (Lord et al. 2018). These deficits affect personal, family, social, educational, and occupational functioning, consistently manifesting across multiple contexts of daily life (Yu et al., 2024; World Health Organization, 2024). Clinical expression varies according to characteristics of the social and educational environment, reflecting differences in intellectual functioning, language abilities, and adaptive capacity (Qin et al., 2024; Posar & Visconti, 2023). This heterogeneity supports the conceptualization of ASD as a dimensional condition whose functional impact results from the interaction between individual factors and contextual demands, requiring assessment and intervention approaches tailored to each individual profile (Yu et al., 2024).

In Portugal, a study published in 2005 estimated the prevalence of ASD to be approximately 1 in 1.000 school-age children (Oliveira et al., 2007). However, more recent research indicates substantially higher values, consistent with the global trend of increased ASD identification and diagnosis. International studies published between 2021 and 2024 estimate prevalence rates ranging from 1% to 2,8% in the pediatric population, reflecting improved diagnostic sensitivity, enhanced surveillance systems, and broader clinical criteria (Maenner et al., 2023; Zeidan et al., 2022; Salari et al., 2022).

The increase in ASD prevalence over the past two decades may be attributed to a combination of factors, including more frequent screening in children and adults, improved diagnostic criteria, and the development of more precise behavioral and neuropsychological assessment scales, all of which have significantly contributed to case identification (Sharma et al. 2018; Qin et al. 2024).

Diagnosis is a complex process requiring the use of standardized and validated instruments capable of capturing clinical heterogeneity and ensuring accurate evaluation to guide appropriate interventions. Among the widely used tools is the *Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3Di)*, which enables structured assessment of core ASD symptoms and potential comorbidities through detailed



que permite avaliar de forma estruturada os sintomas nucleares da PEA e possíveis comorbidades através de entrevistas detalhadas com pais e cuidadores (Hayes et al., 2018). Outra medida relevante é a *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), frequentemente empregue para diferenciar a PEA de outros transtornos do neurodesenvolvimento, avaliando a gravidade dos sintomas em crianças e adolescentes (Sharma et al., 2018). Em conjunto, estes instrumentos contribuem para uma abordagem multidimensional, permitindo integrar informação comportamental, desenvolvimental e contextual, essencial para um diagnóstico preciso num quadro tão heterogêneo como a PEA.

A elevada taxa de comorbidades em indivíduos com PEA constitui um elemento central para o diagnóstico, a formulação clínica e o planeamento terapêutico. Estima-se que cerca de três quartos das crianças com PEA apresentem simultaneamente outras condições médicas, psiquiátricas ou neurológicas (Sharma et al., 2018; Loyacono et al., 2020). Estudos mais recentes reforçam esta tendência, indicando que entre 70% e 95% das pessoas com PEA apresentam pelo menos uma comorbidade, e cerca de 40% a 60% apresentam duas ou mais (Lugo-Marín et al., 2019). Essas comorbidades interferem negativamente na saúde das pessoas, elevando o custo e a complexidade dos cuidados e maiores exigências às famílias dos pacientes. Entre as comorbidades mais frequentes estão o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, ansiedade, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, esquizofrenia, distúrbios do sono, distúrbios gastrointestinais, doença inflamatória intestinal, neuroinflamação, distúrbios imunológicos e problemas sensoriais (Hyman et al. 2020).

Estudos indicam que pessoas com autismo podem apresentar carências de nutrientes essenciais, incluindo vitamina B6, magnésio e ácidos gordos ómega-3, nutrientes envolvidos em vias metabólicas relacionadas com neurotransmissão, plasticidade neuronal e modulação inflamatória. A suplementação destes nutrientes tem sido associada a melhorias em funções cognitivas, comportamentais e emocionais em alguns indivíduos, embora os resultados variem consoante o perfil clínico e nutricional (Adams et al., 2011; Mazahery et al., 2019).

Além disso, intervenções dietéticas como a dieta isenta de glúten e caseína têm sido estudadas pela sua potencial capacidade de reduzir sintomas gastrointestinais — frequentes na PEA — e, conseqüentemente, melhorar irritabilidade, comportamento e bem-estar geral. O estudo de Whiteley et al. (2013) demonstrou que a remoção destes componentes pode beneficiar subgrupos específicos, sobretudo aqueles com hipersensibilidade gastrointestinal ou alterações na permeabilidade intestinal.

A literatura também destaca o papel da inflamação sistêmica e do *stress* oxidativo na fisiopatologia desta doença, sugerindo que estes processos podem contribuir para o agravamento dos sintomas comportamentais e cognitivos (Ghanizadeh, 2010; Manivasagam et al., 2020). Assim, padrões alimentares ricos em antioxidantes — como frutas e hortícolas coloridos, frutos secos, sementes e alimentos ricos em polifenóis — podem ajudar a modular a inflamação e reduzir o dano oxidativo. Estudos recentes reforçam que dietas anti-

interviews with parents and caregivers (Hayes et al., 2018). Another relevant measure is the *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), frequently used to differentiate ASD from other neurodevelopmental disorders by assessing symptom severity in children and adolescents (Sharma et al., 2018). Together, these instruments support a multidimensional approach by integrating behavioral, developmental, and contextual information, which is essential for accurate diagnosis in a highly heterogeneous condition such as ASD.

The high rate of comorbidities in individuals with ASD is a central element in diagnosis, clinical formulation, and therapeutic planning. It is estimated that approximately three-quarters of children with ASD present with co-occurring medical, psychiatric, or neurological conditions (Sharma et al., 2018; Loyacono et al., 2020). More recent studies reinforce this trend, indicating that between 70% and 95% of individuals with ASD have at least one comorbidity, and approximately 40% to 60% present with two or more (Lugo-Marín et al., 2019). These comorbidities negatively impact health, increasing the cost and complexity of care, as well as the burden on families. The most frequent comorbidities include attention-deficit/hyperactivity disorder, anxiety, depression, bipolar disorder, epilepsy, schizophrenia, sleep disorders, gastrointestinal disorders, inflammatory bowel disease, neuroinflammation, immune dysfunction, and sensory processing issues (Hyman et al. 2020).

Studies indicate that individuals with ASD may present deficiencies in essential micronutrients, including vitamin B6, magnesium, and omega-3 fatty acids – nutrients involved in metabolic pathways related to neurotransmission, neuroplasticity, and inflammatory modulation. Supplementation with these nutrients has been associated with improvements in cognitive, behavioral, and emotional functions in some individuals, although results vary depending on clinical and nutritional profiles (Adams et al., 2011; Mazahery et al., 2019).

In addition, dietary interventions such as gluten-free and casein-free diets have been investigated for their potential to reduce gastrointestinal symptoms — common in ASD — and consequently improve irritability, behavior, and overall well-being. The study by Whiteley et al. (2013) demonstrated that the removal of these components may benefit specific subgroups, particularly those with gastrointestinal hypersensitivity or altered intestinal permeability.

The literature also highlights the role of systemic inflammation and oxidative stress in the pathophysiology of ASD, suggesting that these processes may contribute to the worsening of behavioral and cognitive symptoms (Ghanizadeh, 2010; Manivasagam et al., 2020). Thus, dietary patterns rich in antioxidants – such as fruits, vegetables, nuts, seeds, and polyphenol-rich foods – may help modulate inflammation and reduce oxidative damage. Recent studies further indicate that anti-inflammatory diets, such as the Mediterranean diet, are associated with improvements in behavior, sleep, and gastrointestinal health in children with ASD (Sathe et al., 2017).

The gut microbiota plays essential roles in digestion, immune function, and overall health (Li et al. 2017). In

inflatórias, como a dieta mediterrânica, estão associadas a melhorias no comportamento, sono e saúde gastrointestinal em crianças com PEA (Sathe et al., 2017).

A microbiota intestinal tem funções essenciais na digestão, no sistema imunológico e na saúde global (Li et al. 2017). Em indivíduos com PEA, observa-se frequentemente um desequilíbrio na microbiota, que pode resultar em problemas gastrointestinais, como obstipação, diarreia e outros distúrbios do trato digestivo. Esse desequilíbrio aumenta a permeabilidade intestinal, permitindo que substâncias inflamatórias atinjam o cérebro e causem neuroinflamação, exacerbando os sintomas (Strati et al. 2017; Rudzki & Szulc 2018; Fetissov et al. 2019). Além disso, a microbiota intestinal desempenha um papel central na regulação do eixo intestino-cérebro, sendo responsável pela produção de neurotransmissores, neuromoduladores e metabólitos bioativos — como serotonina, dopamina, *Gamma-aminobutyric acid* (GABA), triptofano e ácidos gordos de cadeia curta — que influenciam diretamente o comportamento, a cognição, a resposta ao *stress* e a modulação emocional (Vuong & Hsiao, 2017). Evidências recentes demonstram que alterações na composição, diversidade e funcionalidade da microbiota podem afetar a permeabilidade intestinal, a sinalização imunitária e processos neuroinflamatórios, contribuindo para a expressão e intensidade de sintomas associados à PEA (Cryan et al., 2020; Bundgaard-Nielsen et al., 2020). Assim, a microbiota intestinal emerge como um alvo promissor para intervenções nutricionais e terapêuticas, dada a sua capacidade de influenciar circuitos neurais e processos cognitivos através de vias metabólicas, imunoendócrinas e neuroquímicas.

As intervenções nutricionais, incluindo a suplementação com probióticos, a adoção de dietas específicas e o uso de vitaminas e sais minerais, têm sido amplamente investigadas como estratégias complementares para atenuar os sintomas associados (Mierau & Neumeyer, 2019). Estas abordagens partem da evidência de que muitos indivíduos com PEA apresentam alterações gastrointestinais, desequilíbrios na microbiota intestinal, défices nutricionais e maior vulnerabilidade a processos inflamatórios e oxidativos — fatores que podem influenciar o comportamento, a cognição e o bem-estar geral.

A suplementação com probióticos tem demonstrado potencial para modular a microbiota intestinal, reduzir sintomas gastrointestinais e melhorar aspetos comportamentais relacionados com ansiedade, irritabilidade e regulação emocional, através da ação no eixo intestino-cérebro (Shaaban et al., 2018). Paralelamente, dietas específicas — como dietas isentas de glúten e caseína, dietas anti-inflamatórias ou padrões alimentares ricos em antioxidantes — têm sido estudadas pela sua capacidade de reduzir inflamação sistêmica, melhorar o conforto gastrointestinal e, em alguns casos, contribuir para melhorias comportamentais (Sathe et al., 2017; Whiteley et al., 2013). A suplementação de nutrientes, como vitaminas do complexo B, vitamina D, magnésio, zinco e ácidos gordos ómega-3, também tem sido explorada, dada a sua relevância para a neurotransmissão, plasticidade neuronal e modulação imunitária. Ensaios clínicos recentes sugerem que intervenções nutricionais personalizadas, baseadas no

individuals with ASD, an imbalance in gut microbiota is frequently observed, which may result in gastrointestinal issues such as constipation, diarrhea, and other digestive disorders. This imbalance can increase intestinal permeability, allowing inflammatory substances to reach the brain and induce neuroinflammation, thereby exacerbating symptoms (Strati et al. 2017; Rudzki & Szulc 2018; Fetissov et al. 2019). In addition, the gut microbiota plays a central role in regulating the gut-brain axis, being responsible for the production of neurotransmitters, neuromodulators, and bioactive metabolites – such as serotonin, dopamine, *gamma-aminobutyric acid* (GABA), tryptophan, and short-chain fatty acids – which directly influence behavior, cognition, stress response, and emotional regulation (Vuong & Hsiao, 2017). Recent evidence demonstrates that alterations in the composition, diversity, and functionality of the microbiota can affect intestinal permeability, immune signaling, and neuroinflammatory processes, contributing to the expression and severity of ASD – related symptoms (Cryan et al., 2020; Bundgaard-Nielsen et al., 2020). Thus, the gut microbiota emerges as a promising target for nutritional and therapeutic interventions, given its ability to influence neural circuits and cognitive processes through metabolic, immunoendocrine, and neurochemical pathways.

Nutritional interventions, including probiotic supplementation, specific dietary patterns, and the use of vitamins and minerals, have been widely investigated as complementary strategies to alleviate associated symptoms (Mierau & Neumeyer, 2019). These approaches are based on evidence that many individuals with ASD present gastrointestinal alterations, gut microbiota imbalances, nutritional deficiencies, and increased vulnerability to inflammatory and oxidative processes – factors that may influence behavior, cognition, and overall well-being.

Probiotic supplementation has shown potential to modulate the gut microbiota, reduce gastrointestinal symptoms, and improve behavior aspects related to anxiety, irritability, and emotional regulation through its action on the gut-brain axis (Shaaban et al., 2018). Similarly, specific diets – such as gluten-free and casein-free diets, anti-inflammatory diets, or antioxidant-rich dietary patterns – have been studied for their ability to reduce systemic inflammation, improve gastrointestinal comfort, and, in some cases, contribute to behavioral improvements (Sathe et al., 2017; Whiteley et al., 2013). Nutrient supplementation, including B-complex vitamins, vitamin D, magnesium, zinc, and omega-3 fatty acids, has also been explored due to its relevance in neurotransmission, neural plasticity, and immune modulation. Recent clinical trials suggest that personalized nutritional interventions, based on clinical, metabolic, and gastrointestinal profiles, may represent a valuable complement to traditional therapeutic approaches (Mazahery et al., 2019).

By exploring the relationship between nutrition and ASD symptoms, the present review may highlight dietary interventions that can contribute to improved symptom management. In addition, the implementation of appropriate nutritional strategies may promote more balanced physical and mental health, positively impacting the overall well-being

perfil clínico, metabólico e gastrointestinal, podem constituir um complemento valioso às abordagens terapêuticas tradicionais (Mazahery et al., 2019).

Ao explorar a relação entre a nutrição e os sintomas da PEA, a presente revisão pode destacar intervenções dietéticas que contribuam para uma melhor gestão dos sintomas. Além disso, a implementação de estratégias nutricionais adequadas pode promover uma saúde física e mental mais equilibrada, impactando positivamente o bem-estar geral destes indivíduos.

O objetivo da presente revisão é avaliar o impacto de intervenções nutricionais na sintomatologia de indivíduos diagnosticados com PEA.

**2. MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo consiste numa revisão sistemática da literatura sobre os efeitos de intervenções nutricionais na sintomatologia da Perturbação do Espectro do Autismo realizado conforme os critérios Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al. 2021).

A questão da pesquisa foi definida de acordo com os critérios PICO (Barrington et al. 2024). As intervenções nutricionais tem efeito na sintomatologia da Perturbação do Espectro do Autismo?

- P (População): crianças e adolescentes diagnosticados com PEA
- I (Intervenção): alteração da dieta ou suplementação nutricional
- C (Comparação): nenhum tratamento ou placebo
- O (Resultados): alterações dos sintomas característicos do PEA

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, considerando publicações dos últimos anos (2019 – 2024), utilizando a seguinte combinação de descritores e operadores booleanos: (“Autism Spectrum Disorder” OR “Autistic Disorder”) AND (Nutrition OR supplements OR “Dietary Supplements” OR “Feeding Behavior”).

Foram incluídos estudos primários (ensaios clínicos, coorte e casos e controlo), publicados em inglês e/ou português. A população-alvo foram crianças e adolescentes diagnosticados com PEA. Foram incluídos estudos que analisaram intervenções nutricionais, como dieta e suplementos, e o seu impacto na sintomatologia da PEA. Foram excluídos artigos que não focassem em intervenções nutricionais, e estudos que incluíam indivíduos com diagnósticos múltiplos.

A pesquisa identificou 341 artigos, dos quais 163 foram excluídos por duplicidade ou falta de relevância com base no título, resultando em 178 artigos para a etapa seguinte. Após a leitura dos resumos, 117 artigos foram excluídos. Além disso, dos 61 artigos restantes, 11 atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo incluídos nesta revisão. O processo de seleção dos artigos está ilustrado no fluxograma da metodologia PRISMA (Fig. 1).

of these individuals.

The objective of this review is to evaluate the effect of nutritional interventions on the symptomatology of individuals diagnosed with ASD.

**2. MATERIALS AND METHODS**

This study consists of a systematic review of literature examining the effects of nutritional interventions on the symptomatology of autism spectrum disorder, conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline (Page et al. 2021).

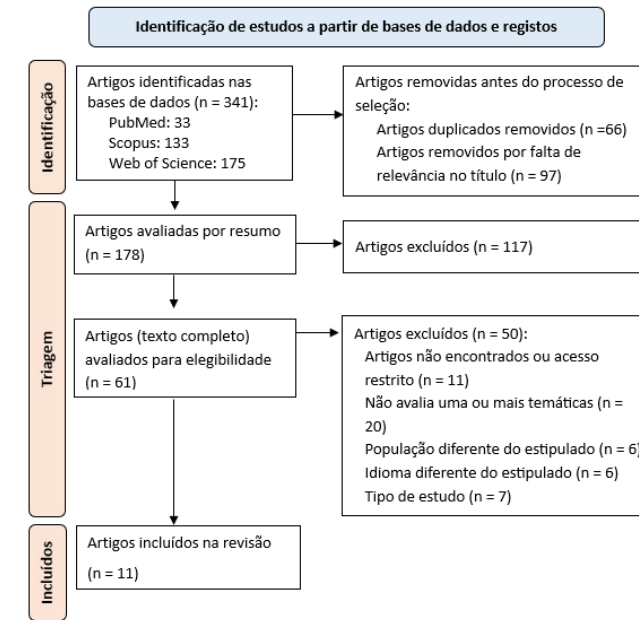
The research question was formulated using the PICO framework (Barrington et al. 2024). Do nutritional interventions affect symptomatology in autism spectrum disorder?

- P (Population): children and adolescents diagnosed with ASD
- I (intervention): dietary modifications or nutritional supplementation
- C (Comparison): no intervention or placebo
- O (Outcomes): changes in core ASD symptoms

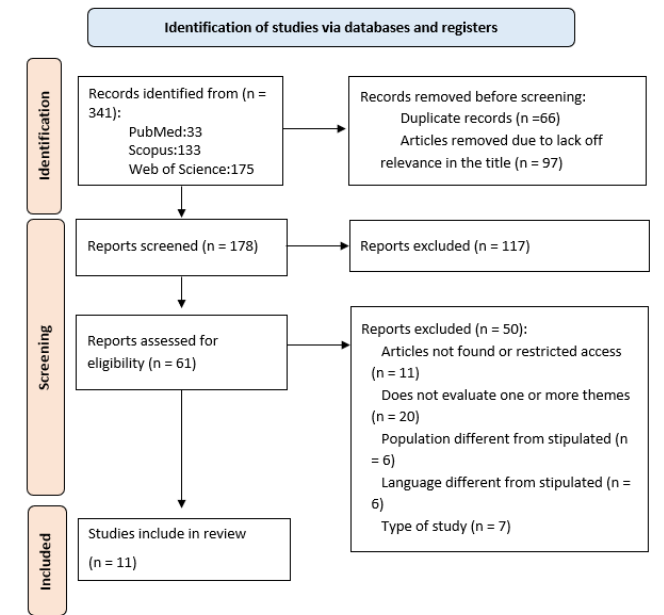
The search was conducted in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, considering publications from recent years (2019 – 2024), using the following combination of descriptors and Boolean operators: (“Autism Spectrum Disorder” OR “Autistic Disorder”) AND (Nutrition OR supplements OR “Dietary Supplements” OR “Feeding Behavior”).

Eligible studies included primary research designs (clinical trials, cohort studies, and case-control studies) published in english and/or portuguese. The target population comprised children and adolescents diagnosed with ASD. Studies included if they evaluated nutritional interventions, such as dietary modifications or supplementation, and their impact on ASD symptomatology. Studies were excluded if they did not focus on nutritional interventions or included participants with multiple diagnoses.

The search identified 341 articles, of which 163 were excluded due to duplication or lack of relevance based on the title, resulting in 178 articles for the next stage. After reading the abstracts, 117 articles were excluded. In addition, of the remaining 61 articles, 11 met the eligibility criteria and were included in the final review. The study selection process is illustrated in the PRISMA flow diagram (Fig. 1).



Figura/Figure 1: Fluxograma de seleção dos artigos/Flow diagram of study selection.



As ferramentas da Cochrane RoB 2 e ROBINS-I foram utilizadas para avaliar de forma sistemática a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão (Sterne et al., 2019).

Com a aplicação da ferramenta em cada artigo incluído na revisão, foi possível determinar o nível de risco de viés dos estudos. Dos estudos incluídos, 45,45% (n=5) dos estudos apresentaram baixo risco de viés (Tabela 1).

The Cochrane RoB 2 and ROBINS-I tools were used to systematically assess the methodological quality of the studies included in this review (Sterne et al., 2019).

By applying the tool to each article included in the review, it was possible to determine the level of risk of bias in the studies. Of the studies included, 45,45% (n=5) were classified as having a low risk of bias (Table 1).

Tabela/Table 1: Resultados da avaliação da qualidade dos artigos/Results of the article quality assessment.

AUTOR (ANO)/ AUTHOR (YEAR)	RoB 2 para ensaios clínicos randomizados/ RoB for randomized controlled trials					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
de la Torre-Aguilar et al. (2022)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Javadfar et al. (2020)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Mazahery et al. (2019a)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Mazahery et al. (2019b)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Nogay et al. (2021)	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns
Raghavan et al. (2021)	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Algumas preocupações/ Some concerns
Zimmerman et al. (2020)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Algumas preocupações/ Some concerns
Piwowarczyk et al. (2019)	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns
Renard et al. (2020)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk

RoB 2 para ensaios clínicos cruzados/ RoB 2 for crossover trials								
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
González-Domenech et al. (2020)	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns		
ROBINS-I para ensaios clínicos não randomizados/ ROBINS-I for nonrandomized clinical trials								
	D1.1	D1.2	D1.3	D2	D3	D4	D5	Overall
González-Domenech et al. (2020)	Risco moderado/ Moderate risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Algumas preocupações/ Some concerns

**Legenda/Legend:** D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização; D1.1: Risco de viés devido à confusão; D1.2: Risco de viés na seleção dos participantes do estudo; D1.3: Risco de viés na classificação das intervenções; D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados; D4: Risco de viés na medição do resultado; D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado; D5: Risco de viés decorrente de efeitos de período e de transição/D1: Risk of bias from the randomization process; D1.1: Risk of bias due to confounding; D1.2: Risk of bias in the selection of study participants; D1.3: Risk of bias in the classification of interventions; D2: Risk of bias due to deviations from intended interventions; D3: Risk of bias due to lack of outcome data; D4: Risk of bias in outcome measurement; D5: Risk of bias in the selection of the reported outcome; D5: Risk of bias from period and transition effects.

**3. RESULTADOS**

As principais características dos estudos selecionados foram resumidas e sintetizadas numa tabela, incluindo informações como o primeiro autor, ano de publicação, país, tipo de estudo, tamanho amostral, variáveis de recolha de dados, sexo, idade média e objetivo (Tabela 2).

Esta revisão sistemática inclui estudos publicados entre 2019 (Mazahery et al. 2019a) e 2022 (Meguid et al. 2022). Os tipos de estudo variam entre ensaios clínicos randomizados (n=2; 18,18%) (Nogay et al. 2021; Raghavan et al. 2022), ensaio clínico randomizado duplo-cego (n=5; 45,45%) (Mazahery et al. 2019a, 2019b; Javadfar et al. 2020; Zimmerman et al. 2021; de la Torre-aguilar et al. 2022), ensaio clínico randomizado simples-cego (n=2; 18,18%) (Piwowarczyk et al. 2019; Renard et al. 2020), ensaio clínico cruzado (n=1; 9,09%) (González-Domenech et al. 2020) e ensaio clínico não randomizado (n=1; 9,09%) (Meguid et al. 2022).

Os estudos analisados foram conduzidos em diferentes países, incluindo Irão (n=1; 9,09%) (Javadfar et al. 2020), Espanha (n=2; 18,18%) (González-Domenech et al. 2020; de la Torre-aguilar et al. 2022), Nova Zelândia (n=2; 18,18%) (Mazahery et al. 2019a, 2019b), França (n=1; 9,09%) (Renard et al. 2020), Estados Unidos (n=2; 18,18%) (Nogay et al. 2021; Zimmerman et al. 2021), Egito (n=1; 9,09%) (Meguid et al. 2022), Polónia (n=1; 9,09%) (Piwowarczyk et al. 2019) e Índia (n=1; 9,09%) (Raghavan et al. 2022).

O tamanho amostral variou entre 15 (Nogay et al. 2021) e 111 (Mazahery et al. 2019b) participantes, sendo o sexo masculino predominante. A média de idade dos participantes variou entre 43,76 meses ± 11,2 (de la Torre-aguilar et al. 2022) e 11,7 anos ± 3,3 (Nogay et al. 2021).

**3. RESULTS**

The main characteristics of the included studies were summarized and synthesized in a table, including information on the first author, year of publication, country, study design, sample size, data collection variables, sex distribution, mean age, and study objectives (Table 2).

This systematic review includes studies published between 2019 (Mazahery et al. 2019a) and 2022 (Meguid et al. 2022). Study design comprised randomized controlled trials (n=2; 18,18%) (Nogay et al. 2021; Raghavan et al. 2022), double-blind randomized controlled trials (n=5; 45,45%) (Mazahery et al. 2019a, 2019b; Javadfar et al. 2020; Zimmerman et al. 2021; de la Torre-aguilar et al. 2022), single-blind randomized controlled trials (n=2; 18,18%) (Piwowarczyk et al. 2019; Renard et al. 2020), crossover clinical trial (n=1; 9,09%) (González-Domenech et al. 2020) and non-randomized clinical trial (n=1; 9,09%) (Meguid et al. 2022).

The studies analyzed were conducted in different countries, including Iran (n=1; 9,09%) (Javadfar et al. 2020), Spain (n=2; 18,18%) (González-Domenech et al. 2020; de la Torre-aguilar et al. 2022), New Zealand (n=2; 18,18%) (Mazahery et al. 2019a, 2019b), France (n=1; 9,09%) (Renard et al. 2020), United States (n=2; 18,18%) (Nogay et al. 2021; Zimmerman et al. 2021), Egypt (n=1; 9,09%) (Meguid et al. 2022), Poland (n=1; 9,09%) (Piwowarczyk et al. 2019) and India (n=1; 9,09%) (Raghavan et al. 2022).

The sample sizes ranged from 15 (Nogay et al. 2021) to 111 (Mazahery et al. 2019b) participants, with a predominance of males. The mean age of participants ranged from 43,76 months ± 11,2 (de la Torre-aguilar et al. 2022) to 11,7 years ± 3,3 (Nogay et al. 2021).

Tabela/Table 2: Principais características dos estudos incluídos/Main characteristics of the included studies.

AUTOR (ANO)/ AUTHOR (YEAR)	PAÍS/ COUNTRY	TIPO DE ESTUDO/ STUDY DESIGN	VARIÁVEIS DE RECOLHA DE DADOS/DATA COLLECTION VARIABLES	N (AMOSTRA)/ N (SAMPLE SIZE)	SEXO/ SEX	IDADE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO/ MEAN AGE ± STANDARD DEVIATION	OBJETIVOS/ OBJECTIVES
de la Torre-Aguilar et al. (2022)	Espanha/ Spain	Ensaio clínico randomizado duplo-cego/ Double-blind randomized controlled clinical trial	ADOS PDDBI CARS SDQ	54 (44 completaram o estudo)/ completed the study)	M – 83%(45) F – 17%(9)	43,76 meses/ months ± 11,2	Investigar se a suplementação com ômega-3 melhora os sintomas clínicos do PEA/To investigate whether omega-3 supplementation improves clinical symptoms of ASD
González-Domenech et al. (2020)	Espanha/ Spain	Ensaio clínico cruzado/ Crossover clinical trial	ATEC ERC-III ABC	37 (29 completaram o estudo)/ completed the study)	M – 78%(29) F – 22%(8)	8,9 anos/years ± 4,0	Avaliar a eficácia da dieta FBCF nos principais sintomas da PEA/To evaluate the effectiveness of the GFCF diet in the main symptoms of ASD
Javadfar et al. (2020)	Irão/ Iran	Ensaio clínico randomizado duplo-cego/ Double-blind randomized controlled clinical trial	ATEC ABC CARS	52 (43 completaram o estudo)/ completed the study)	M – 83,7% (36) F – 16,3%(7)	8,91 anos/ years ± 2,87	Examinar os efeitos da suplementação de vitamina D nos principais sintomas em crianças com PEA/To examine the effects of vitamin D supplementation on core symptoms in children with ASD
Mazahery et al. (2019a)	Nova Zelândia/ New Zealand	Ensaio clínico randomizado duplo-cego/ Double-blind randomized controlled clinical trial	ABC	117 (73 completaram o estudo)/ completed the study)	M – 85%(100) F – 15%(17)	5,2 anos/years ± 1,4	Avaliar a eficácia da vitamina D, ômega-3 ou ambos juntos na redução dos sintomas de irritabilidade e hiperatividade em indivíduos com PEA/To evaluate the effectiveness of vitamin D, omega-3, or both combined in reducing irritability and hyperactivity symptoms in individuals with ASD
Mazahery et al. (2019b)	Nova Zelândia/ New Zealand	Ensaio clínico randomizado duplo-cego/ Double-blind randomized controlled clinical trial	SRS SPM	117 (73 completaram o estudo)/ completed the study)	M – 85%(100) F – 15%(17)	5,2 anos/years ± 1,4	Avaliar a eficácia da vitamina D, ômega-3 ou ambos juntos na redução dos principais sintomas da PEA/To evaluate the effectiveness of vitamin D, omega-3, or both combined in reducing core ASD symptoms
Meguid et al. (2022)	Egito/ Egypt	Ensaio clínico não randomizado/ Nonrandomized clinical trial	CARS ADIR	40	M – 67,5 % (27) F – 32,5%(13)	ND	Investigar a modulação da microbiota intestinal na PEA com probióticos como uma opção terapêutica na redução dos sintomas/To investigate gut microbiota modulation using probiotics as a therapeutic strategy for reducing ASD symptoms
Nogay et al. (2021)	EUA/ United States	Ensaio clínico piloto randomizado/ Randomized pilot clinical trial	ABC PedsQL	15	M – 66,7%(10) F – 33,3%(5)	11,7 anos/ years ± 3,3	Avaliar o efeito da dieta baixa em FODMAP sobre os sintomas da PEA/To evaluate the effect of a low-FODMAP diet on ASD symptoms
Raghavan et al. (2021)	Índia/ India	Ensaio clínico piloto randomizado prospectivo e aberto/ Prospective, open-label randomized pilot trial	CARS	18 (13 completaram o estudo)/ completed the study)	ND	ND	Investigar os efeitos do beta-glucano AFO-202 derivado de levedura negra (Nichi Glucan) na pontuação da Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS)/To investigate the effects of AFO-202 beta-glucan derived from black yeast (Nichi Glucan) on childhood autism rating scale (CARS) scores
Zimmerman et al. (2020)	EUA/ United States	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e depois tratamento aberto/ Double-blind randomized controlled clinical trial followed by open-label treatment	ABC SRS OACIS	45	M – 88,9%(40) F – 11,1%(5)	7,3 anos/years ± 2,8	Determinar a eficácia do sulforafano na melhora dos sintomas da PEA/To determine the efficacy of sulforaphane in improving ASD symptoms

Piwowarczyk et al. (2019)	Polônia/ Poland	Ensaio clínico randomizado simples-cego/ Single-blind randomized controlled clinical trial	ADOS SCQ ASRS VABS	66 (58 completaram o estudo)/ completed the study)	M – 84,8%(56) F – 15,2%(10)	48 meses/ months ± 11	Avaliar o efeito do glúten no funcionamento comportamental dos indivíduos com PEA/To evaluate the effect of gluten on behavioral functioning in individuals with ASD
Renard et al (2020)	França/ France	Ensaio clínico simples-cego/ Single-blind clinical trial	ADOS SRS	19	M – 79%(15) F – 21%(4)	6 anos/years e 4 meses / months	Avaliar a eficácia do ácido fólico na redução dos sintomas da PEA/To evaluate the effectiveness of folic acid in reducing ASD symptoms

**Legenda/Legend:** %: Percentagem; ABC: Aberrant Behavior Checklist; ADI-R: Autism Diagnostic Interview – revised; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ASRS: Autism Spectrum Rating Scales; ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist ; CARS: Childhood Autism Rating Scale; ERC-III: Emotional Regulation Checklist ; F: Feminino; M: Masculino; OACIS: Ohio Autism Clinical Impressions Scale; PDDBI: Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SCQ: Social Communication Questionnaire; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire;; SPM: Sensory Processing Measure ; SRS: Escala de Responsividade Social; PEA: Perturbação do Espectro do Autismo; VABS: Vineland Adaptative Behavior Scales/%: Percentage; ABC: Aberrant Behavior Checklist; ADI-R: Autism Diagnostic Interview – revised; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ASRS: Autism Spectrum Rating Scales; ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist ; CARS: Childhood Autism Rating Scale; ERC-III: Emotional Regulation Checklist ; F: Female; M: Male; OACIS: Ohio Autism Clinical Impressions Scale; PDDBI: Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SCQ: Social Communication Questionnaire; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire;; SPM: Sensory Processing Measure ; SRS: Social Responsive Scale; ASD: Autism Spectrum Disorder; VABS: Vineland Adaptative Behavior Scales.

Para a recolha de dados sobre a evolução clínica dos participantes, os instrumentos mais utilizados foram *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) (N=5; 45,45%) (Mazahery et al. 2019a; González-Domenech et al. 2020; Javadfar et al. 2020; Nogay et al. 2021; Zimmerman et al. 2021), *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (N=4; 36,36%) (Javadfar et al. 2020; de la Torre-aguilar et al. 2022; Meguid et al. 2022; Raghavan et al. 2022), Escala de Responsividade Social (SRS) (N=3; 27,27%) (Mazahery et al. 2019b; Renard et al. 2020; Zimmerman et al. 2021) e *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) (N=3; 27,27%) (Piwowarczyk et al. 2019; Renard et al. 2020; de la Torre-aguilar et al. 2022).

A tabela 3 sintetiza os resultados dos estudos incluídos, evidenciando as intervenções e a evolução clínica dos participantes. Entre os estudos analisados, 27,27% (n=3) investigaram a modificação de dieta. Destes 9,09% (n=1) avaliaram a dieta baixa em *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols* (FODMAPs) (Nogay et al. 2021), 9,09% (n=1) analisaram a dieta sem glúten (Piwowarczyk et al. 2019) e 9,09% (n=1) examinaram a dieta sem glúten e/ou sem caseína (González-Domenech et al. 2020).

Os restantes 72,73% (n=8) focaram-se em suplementos alimentares. Dentre esses, 18,18% (n=2) investigaram a suplementação de ômega-3, vitamina D e a combinação de ambos (Mazahery et al. 2019a, 2019b), 9,09% (n=1) avaliaram a suplementação exclusiva de vitamina D (Javadfar et al. 2020), 9,09% (n=1) examinaram a suplementação de ômega-3 isolado, (de la Torre-aguilar et al. 2022), 9,09% (n=1) analisaram a suplementação de ácido fólico (Renard et al. 2020), 9,09% (n=1) exploraram a suplementação de sulforafano (Zimmerman et al. 2021), 9,09% (n=1) suplementação com *Nichi Glucan* (beta-glucano AFO-202) (Raghavan et al. 2022) e 9,09% (n=1) estudaram probióticos (Meguid et al. 2022). A duração do acompanhamento variou entre 2 semanas (Nogay et al. 2021) e 12 meses (Mazahery et al. 2019a).

No estudo conduzido por Nogay et al. (2021), que avaliou a dieta baixa em FODMAPs, após apenas duas semanas de intervenção, observou-se uma redução expressiva dos sintomas gastrointestinais, acompanhada por um aumento substancial da qualidade de vida, que passou de 64,8 ± 12,6 para 85,5 ± 9,7. Além disso, o estudo identificou melhorias moderadas em

To collect data on the participants clinical evolution, the most used instruments were the *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) (N=5; 45,45%) (Mazahery et al. 2019a; González-Domenech et al. 2020; Javadfar et al. 2020; Nogay et al. 2021; Zimmerman et al. 2021), *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (N=4; 36,36%) (Javadfar et al. 2020; de la Torre-aguilar et al. 2022; Meguid et al. 2022; Raghavan et al. 2022), *Social Responsive Scale* (SRS) (N=3; 27,27%) (Mazahery et al. 2019b; Renard et al. 2020; Zimmerman et al. 2021) and *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS)(N=3; 27,27%) (Piwowarczyk et al. 2019; Renard et al. 2020; de la Torre-aguilar et al. 2022).

Table 3 summarizes the results of the included studies, highlighting the interventions and associated clinical outcomes. Among the included studies, 27,27% (n=3) investigated dietary modifications. Of these, 9,09% (n=1) evaluated a low – *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols* (FODMAPs) diet (Nogay et al. 2021), 9,09% (n=1) analyzed the gluten-free diet (Piwowarczyk et al. 2019) and 9,09% (n=1) examined a gluten-free and/or casein-free diet (González-Domenech et al. 2020).

The remaining 72,73% (n=8) focused on nutritional supplementation. Among these, 18,18%(n=2) investigated omega-3, vitamin D supplementation, and their combination (Mazahery et al. 2019a, 2019b), 9,09% (n=1) evaluated vitamin D supplementation alone (Javadfar et al. 2020), 9,09% (n=1) examined isolated omega-3 supplementation (de la Torre-aguilar et al. 2022), 9,09% (n=1) analyzed folic acid supplementation (Renard et al. 2020), 9,09% (n=1) explored sulforaphane supplementation (Zimmerman et al. 2021), 9,09% (n=1) supplementation with *Nichi Glucan* (beta-glucan AFO-202 ) (Raghavan et al. 2022) and 9,09% (n=1) studied probiotics (Meguid et al. 2022). The follow-up duration ranged from 2 weeks (Nogay et al. 2021) to 12 months (Mazahery et al. 2019a).

In the study conducted by Nogay et al. (2021), they evaluated a low-FODMAPs diet. After only two weeks of intervention, a significant reduction in gastrointestinal symptoms was observed, accompanied by a substantial improvement in quality of life, which went from 64,8 ± 12,6 to 85,5 ± 9,7. Moderate improvements were also observed in

sintomas comportamentais, nomeadamente: Irritabilidade: de 17,6 ± 10,4 para 13,4 ± 7,8 e Hiperatividade: de 18,8 ± 13,0 para 16,0 ± 12,5.

Por outro lado, o estudo de Piwowarczyk et al. (2019), focado na dieta sem glúten, não observou diferenças significativas entre os grupos, mas o grupo que seguiu a dieta sem glúten teve uma redução nos escores do *Social Communication Questionnaire* (SCQ) de 16,55±5,51 para 13,85 ± 4,94, no *Vineland Adaptative Behavior Scales* (VABS) de 20,11±6,21 para 17,57±6,57 e *Autism Spectrum Rating Scales* (ASRS) de 67,09±10,06 para 62,27±7,99.

O estudo de González-Domenech et al. (2020), que avaliou os efeitos da dieta isenta de glúten e caseína (GFCF), reportou resultados globalmente semelhantes entre os grupos analisados. O Grupo A, que iniciou o ensaio com uma dieta habitual e, após seis meses, passou a seguir a dieta GFCF, não apresentou alterações significativas nos escores ao longo do estudo. Já o Grupo B, que começou com a dieta GFCF e posteriormente regressou à dieta normal, evidenciou uma redução nos escores do *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC) de 62,3±27,4 para 54,9±20,9 durante o período em que seguiu a dieta GFCF. Contudo, após o retorno à dieta habitual, verificou-se um ligeiro aumento para 55,7±26,7. Apesar de o Grupo B ter demonstrado uma melhoria sintomática durante a fase de intervenção dietética, a magnitude das diferenças, a variabilidade dos escores e o desenho do estudo não permitem estabelecer conclusões definitivas sobre a eficácia da dieta GFCF. Os autores destacam que os efeitos observados podem refletir respostas individuais, fatores gastrointestinais concomitantes ou flutuações naturais dos sintomas, reforçando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos, com maior duração e amostras mais representativas.

O estudo de La Torre-Aguilar et al. (2022) comparou os efeitos da suplementação de ômega-3 com os de um placebo, utilizando a *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) e o *Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory* (PDDBI) como medidas de avaliação. No grupo placebo, os escores da CARS mantiveram-se relativamente estáveis, passando de 33,01±6,84 no início para 28,98±5,48 após seis meses. No PDDBI observou-se uma ligeira redução, de 48,96±8,857 para 46,38±7,161. No grupo que recebeu suplementação de ômega-3, verificou-se igualmente uma pequena diminuição nos escores: a CARS reduziu de 32,22±8,68 para 28,69±7,74, enquanto o PDDBI passou de 49,3±12,4 para 48,3±12,9.

Javadfar et al. (2020) investigou a suplementação com vitamina D, utilizando as escalas CARS e *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), para avaliar a sua eficácia, após 15 semanas de suplementação, o escore de CARS reduziu de 40,90±5,21 para 38,79 ± 5,52, enquanto o ATEC passou de 71,09±21,12 para 66,40±21,51, indicando melhorias nos sintomas do autismo.

Mazahery et al. (2019a, 2019b) conduziu dois estudos que analisaram o efeito da suplementação com vitamina D, ômega-3 e uma combinação dos dois, na hiperatividade, irritabilidade e nos sintomas em geral. No grupo que recebeu vitamina D, os escores de irritabilidade diminuíram de 17±7,8 para 13±7,7, enquanto a hiperatividade de 22±9,6 para 17±11. Os escores de Escala de Responsividade Social (SRS) passaram de 101±24 para 90±30 e o *Sensory Processing Measure* (SPM) de 116±31

behavioral symptoms, namely, Irritability: from 17,6 ± 10,4 to 13,4 ± 7,8 and Hyperactivity: from 18,8 ± 13,0 to 16,0 ± 12,5.

In contrast, Piwowarczyk et al. (2019), who focused on the gluten-free diet, did not observe significant differences between the groups, but the group that followed the gluten-free diet had a reduction in scores on the *Social Communication Questionnaire* (SCQ) from 16,55 ± 5,51 to 13,85 ± 4,94, on the *Vineland Adaptative Behavior Scales* (VABS) from 20,11 ± 6,21 to 17,57 ± 6,57 and on the *Autism Spectrum Rating Scales* (ASRS) from 67,09 ± 10,06 to 62,27±7,99.

The study by González-Domenech et al. (2020), which evaluated the effects of gluten-free and casein-free (GFCF), reported globally similar results between the groups analyzed. Group A, which started the trial with its regular diet and, after six months, began following the GFCF diet, did not show significant changes in scores throughout the study. Group B, which started with the GFCF diet and later returned to a regular diet, showed a reduction in *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC) scores from 62,3 ± 27,4 to 54,9 ± 20,9 during the period in which they followed the GFCF diet. However, after returning to the regular diet, a slight increase to 55,7 ± 26,7 was observed. Although group B demonstrated symptomatic improvement during the dietary interventional phase, the magnitude of the differences, the variability of the scores, and the study design do not allow for definitive conclusions about the effectiveness of the GFCF diet. The authors emphasize that the observed effects may reflect individual responses, concomitant gastrointestinal factors, or natural fluctuations in symptoms, reinforcing the need for more robust clinical trials with longer durations and more representative samples.

The study by La Torre-Aguilar et al. (2022) compared the effects of omega-3 supplementation with those of a placebo, using the *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) and the *Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory* (PDDBI) as assessment measures. In the placebo group, CARS scores remained relatively stable, going from 33,01 ± 6,84 at baseline to 28,98 ± 5,48 after six months. In the PDDBI, a slight reduction was observed, from 48,96 ± 8,857 to 46,38 ± 7,161. In the group that received omega-3 supplementation, a small decrease in scores was also observed: the CARS decreased from 32,22 ± 8,68 to 28,69 ± 7,74, while the PDDBI decreased from 49,3 ± 12,4 to 48,3 ± 12,9.

Javadfar et al. (2020) investigated vitamin D supplementation, using the CARS and *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC) scales to assess its effectiveness. After 15 weeks of supplementation, the CARS score decreased from 40,90 ± 5,21 to 38,79 ± 5,52, while the ATEC score decreased from 71,09 ± 21,12 to 66,40 ± 21,51, indicating improvements in autism symptoms.

Mazahery et al. (2019a, 2019b) conducted two studies that analyzed the effects of supplementation with vitamin D, omega-3, and their combination on hyperactivity, irritability, and symptoms in general. In the group that received vitamin D, irritability scores decreased from 17 ± 7,8 to 13 ± 7,7, while hyperactivity decreased from 22 ± 9,6 to 17 ± 11. Social Responsive Scale (SRS) scores decreased from 101 ± 24 to 90 ± 30, and *Sensory Processing Measure* (SPM) from 116 ± 31

para 109±29. No grupo que recebeu ômega-3, a irritabilidade reduziu de 14±8,0 para 9,1±7,4 e a hiperatividade de 17±9,2 para 14±8,8, com o SRS diminuindo de 99±25 para 82±29 e o SPM de 112±27 para 98±29. Para o grupo que recebeu a combinação de vitamina D e ômega-3, a irritabilidade diminuiu de 13±8,2 para 11±8,4, a hiperatividade de 21±12 para 16±11, o SRS de 96±29 para 84±33 e o SPM de 109±21 para 100±26. Esses resultados indicam melhorias significativas dos sintomas após a suplementação, sugerindo que tanto a vitamina D quanto o ômega-3, separadamente ou combinados, podem melhorar os sintomas comportamentais e sociais (Mazahery et al. 2019b, 2019a).

O estudo de Meguid et al. (2022) investigou o efeito da suplementação de probióticos. Após 3 meses de tratamento, houve uma diminuição nos escores de CARS de 32,68±0,94 para 28,94±0,84. Isso indica uma melhoria nos sintomas da PEA nos participantes do estudo, sugerindo que os probióticos podem ter efeitos positivos na redução dos sintomas comportamentais associados à PEA.

Raghavan et al. (2022) analisaram o tratamento com *Nichi Glucan*, observando uma redução no escore de CARS, em casos de autismo leve e moderado de 33,5±2,5 para 32,5±0,5 e em casos de autismo grave de 43,71±4,80 para 40,1±5,96 após 90 dias de tratamento. O estudo sugere que o *Nichi Glucan* pode contribuir para a melhoria dos sintomas da PEA independente da gravidade.

Zimmerman et al. (2021) investigaram o impacto do sulforafano (SF) na redução dos escores de SRS e *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) ao longo de 36 semanas. Inicialmente houve uma redução dos escores tanto no grupo placebo, quando no grupo suplementado com SF, mas após a suplementação ser suspensa, houve um aumento dos escores. Isso sugere que, embora o SF possa ter efeitos benéficos na redução dos sintomas, esses efeitos não são permanentes e os sintomas retornam após a suspensão da suplementação.

O estudo de Renard et al. (2020) analisou o efeito da suplementação de ácido fólico através dos escores de *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) e SRS, após 12 semanas, o escore de ADOS reduziu de 16,8±4,4 para 14,0±5,0 e o de SRS diminuiu de 92,2±13,6 para 83,9±14,6.

#### 4. DISCUSSÃO

Diversos estudos têm investigado a relação entre dietas restritivas e a PEA, sugerindo que determinadas abordagens alimentares podem exercer efeitos diferenciados sobre os sintomas comportamentais, gastrointestinais e neurofuncionais em pessoas com autismo (Hyman et al. 2012).

O estudo de Nogay et al. (2021) demonstrou que a adoção de uma dieta pobre em FODMAPs resultou numa redução significativa dos sintomas gastrointestinais em crianças com PEA. A influência dos FODMAPs na sintomatologia da PEA está intimamente ligada ao papel que estes carboidratos fermentáveis desempenham na microbiota intestinal, uma vez que são rapidamente metabolizados por bactérias colônicas, produzindo gases e ácidos gordos de cadeia curta que podem exacerbar sintomas gastrointestinais em indivíduos com disbiose ou sensibilidade visceral (Hill et al., 2017). Em pessoas com PEA, que frequentemente apresentam alterações

to 109 ± 29. In the group that received omega-3, irritability scores decreased from 14 ± 8,0 to 9,1 ± 7,4 and hyperactivity from 17 ± 9,2 to 14 ± 8,8, with the SRS decreasing from 99 ± 25 to 82 ± 29 and the SPM from 112 ± 27 to 98 ± 29. For the group that received the combination of vitamin D and omega-3, irritability scores decreased from 13 ± 8,2 to 11 ± 8,4, hyperactivity from 21 ± 12 to 16 ± 11, SRS from 96 ± 29 to 84 ± 33, and SPM from 109 ± 21 to 100 ± 26. These results indicate significant improvements in symptoms after supplementation, suggesting that both vitamin D and omega-3, separately or combined, can improve behavioral and social symptoms (Mazahery et al. 2019b, 2019a).

The study by Meguid et al. (2022) investigated the effect of probiotic supplementation. After 3 months of treatment, there was a decrease in CARS scores from 32,68 ± 0,94 to 28,94 ± 0,84. This indicates an improvement in ASD symptoms in study participants, suggesting that probiotics may have positive effects in reducing behavioral symptoms associated with ASD.

Raghavan et al. (2022) analyzed treatment with *Nichi Glucan*, observing a reduction in CARS scores in cases of mild and moderate autism from 33,5 ± 2,5 to 32,5 ± 0,5 and in cases of severe autism from 43,71 ± 4,80 to 40,1 ± 5,96 after 90 days of treatment. The study suggests that *Nichi Glucan* may contribute to the improvement of ASD symptoms regardless of severity.

Zimmerman et al. (2021) investigated the impact of sulforaphane (SF) on reducing SRS and *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) scores over 36 weeks. Initially, there was a reduction in scores in both the placebo group and the group supplemented with SF, but after supplementation was discontinued, there was an increase in scores. This suggests that, although SF may have beneficial effects in reducing symptoms, these effects are not permanent, and symptoms return after supplementation is discontinued.

The study by Renard et al. (2020) analyzed the effect of folic acid supplementation using the *Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) and SRS scores. After 12 weeks, the ADOS score decreased from 16,8 ± 4,4 to 14,0 ± 5,0 and the SRS score decreased from 92,2 ± 13,6 to 83,9 ± 14,6.

#### 4. DISCUSSION

Several studies have investigated the relationship between restrictive diets and ASD, suggesting that specific dietary approaches may exert differentiated effects on behavioral, gastrointestinal, and neurofunctional symptoms in people with autism (Hyman et al. 2012).

The study by Nogay et al. (2021) demonstrated that adopting a low-FODMAPs diet resulted in a significant reduction in gastrointestinal symptoms in children with ASD. The effects of FODMAPs on ASD symptomatology are closely linked to the role that these fermentable carbohydrates play in the gut microbiota, as they are rapidly processed by colonic bacteria, producing gases and short-chain fatty acids that can exacerbate gastrointestinal symptoms in individuals with dysbiosis or visceral sensitivity (Hill et al., 2017). In people with ASD, who frequently present with microbial alterations such as lower diversity and a greater abundance

microbianas, como menor diversidade e maior abundância de gêneros potencialmente inflamatórios, a redução de FODMAPs pode diminuir a fermentação excessiva e a inflamação local, contribuindo para maior conforto gastrointestinal (Vuong & Hsiao, 2017; Berding & Donovan, 2018). A resposta individual à intervenção dietética pode depender de múltiplos fatores, incluindo o perfil microbiano basal, a presença de comorbidades gastrointestinais e a integridade da barreira intestinal, aspectos que têm sido amplamente associados à variabilidade clínica observada na PEA (Berding & Donovan, 2016). Os autores sugerem que a melhoria comportamental observada pode ser secundária à redução do desconforto gastrointestinal, reforçando a ligação entre sintomas digestivos, bem-estar emocional e comportamento em crianças com PEA. Outros estudos sugerem também que a redução de sintomas gastrointestinais pode, indiretamente, melhorar irritabilidade, ansiedade e padrões de sono, sobretudo em indivíduos com marcada sensibilidade gastrointestinal (Holingue et al., 2018).

A dieta sem glúten, estudada por Piwowarczyk et al. (2019) não demonstrou diferenças entre os grupos com dieta normal e dieta sem glúten nos principais sintomas. Outro estudo que avaliou a dieta GFCF, também não apresentou resultados significativos (González-Domenech et al. 2020). Duas revisões sistemáticas e meta-análise sugeriram que a dieta GFCF pode reduzir comportamentos estereotipados e melhorar a cognição em crianças com PEA (Keller et al. 2021; Quan et al. 2022). Um estudo realizado por Pennesi & Klein (2012) analisou crianças com PEA que seguiram a dieta GFCF. Os resultados mostraram que algumas delas apresentaram melhorias significativas nos sintomas gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal, que são comuns em muitos indivíduos com autismo. A melhoria nesses sintomas pode ter levado a uma melhora no comportamento e na qualidade de vida geral. Um ensaio piloto conduzido por Knivsberg et al. (1995), indicou que a dieta GFCF resultou em melhorias comportamentais em algumas crianças com PEA, como maior atenção, menos comportamentos repetitivos e melhora nas interações sociais. Estes resultados podem estar relacionados com vários mecanismos fisiológicos e comportamentais descritos na literatura. Um dos mais discutidos é a hipótese dos peptídeos opióides, que sugere que a digestão incompleta do glúten e da caseína pode originar peptídeos bioativos com atividade semelhante à de opióides endógenos, capazes de influenciar a função cerebral e, conseqüentemente, o comportamento (Whiteley et al., 2013). Além disso, muitos indivíduos com PEA apresentam comorbidades gastrointestinais, permeabilidade intestinal aumentada e disbiose, fatores que podem amplificar a resposta a intervenções dietéticas (Berding & Donovan, 2016). A eliminação de glúten e caseína pode reduzir processos inflamatórios locais, melhorar o conforto gastrointestinal e, conseqüentemente, diminuir irritabilidade, agitação e comportamentos repetitivos, que frequentemente se agravam em situações de desconforto digestivo (Holingue et al., 2018).

A suplementação de ômega-3 e vitamina D demonstrou ser eficaz no controle dos sintomas da PEA. Mazahery et al. (2019a, 2019b), relataram melhorias significativas na redução da irritabilidade, hiperatividade, no funcionamento sociocomunicativo e nos problemas sensoriais. Javadfar et al. (2020) observaram que a vitamina D isolada melhorou

of potentially inflammatory genera, reducing FODMAPs intake may decrease excessive fermentation and local inflammation, thereby improving gastrointestinal comfort (Vuong & Hsiao, 2017; Berding & Donovan, 2018). The individual response to dietary interventions may depend on multiple factors, including baseline microbiota composition, the presence of gastrointestinal comorbidities, and intestinal barrier integrity, all of which have been associated with the clinical variability observed in ASD (Berding & Donovan, 2016). The authors suggest that the observed behavior improvement may be secondary to the reduction of gastrointestinal discomfort, reinforcing the link between digestive symptoms, emotional well-being, and behavior in children with ASD. Other studies also suggest that the reduction of gastrointestinal symptoms may indirectly improve irritability, anxiety, and sleep patterns, especially in individuals with marked gastrointestinal sensitivity (Holingue et al., 2018).

The gluten-free diet study by Piwowarczyk et al. (2019) did not demonstrate differences between the groups with a normal diet and the gluten-free diet in the main symptoms. Another study that evaluated the GFCF diet also did not present significant results (González-Domenech et al. 2020). Two systematic review and meta-analyses suggested that the GFCF diet may reduce stereotyped behaviors and improve cognition in children with ASD (Keller et al. 2021; Quan et al. 2022). A study conducted by Pennesi & Klein (2012) analyzed children with ASD who followed the GFCF diet. The results showed that some of them presented significant improvements in gastrointestinal symptoms, such as diarrhea and abdominal pain, which are common in many individuals with autism. The improvement in these symptoms may have led to an improvement in behavior and overall quality of life. A pilot trial conducted by Knivsberg et al. (1995) indicated that the GFCF diet resulted in behavioral improvements in some children with ASD, such as increased attention, fewer repetitive behaviors, and improved social interactions. These results may be related to several physiological and behavioral mechanisms described in the literature. One of the most discussed is the opioid peptide hypothesis, which suggests that the incomplete digestion of gluten and casein may originate bioactive peptides with activity like that of endogenous opioids, capable of influencing brain function and, consequently, behavior (Whiteley et al., 2013). In addition, many individuals with ASD have gastrointestinal comorbidities, increased intestinal permeability, and dysbiosis, factors that can amplify the response to dietary interventions (Berding & Donovan, 2016). The elimination of gluten and casein may reduce local inflammatory processes, improve gastrointestinal comfort, and consequently decrease irritability, agitation, and repetitive behaviors, which often worsen in situations of digestive discomfort (Holingue et al., 2018).

Omega-3 and vitamin D supplementation has been shown to be effective in controlling ASD symptoms. Mazahery et al. (2019a, 2019b) reported significant improvements in reducing irritability, hyperactivity, sociocommunicative functioning, and sensory problems. Javadfar et al. (2020) observed that vitamin D supplementation alone improved almost all symptoms related to neurodevelopmental defects.

quase todos os sintomas relacionados com defeitos de neuro desenvolvimento. Esses achados sobre a vitamina D estão de acordo com revisões anteriores, que relataram reduções de hiperatividade em indivíduos com PEA após suplementação com vitamina D (Li et al. 2022). A vitamina D tem efeitos neuroprotetores ao estimular a produção de neurotróficos e reduzir a inflamação cerebral, o que pode ser benéfico na mitigação dos sintomas comportamentais associados à PEA (Mazahery et al. 2016). O estudo de la Torre-aguilar et al. (2022) sobre a suplementação de ómega-3 não obteve resultados estatisticamente significativos, mas observaram uma ligeira melhoria dos sintomas. Os ácidos gordos ómega-3, especialmente o eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), desempenham um papel crucial na regulação da inflamação e na saúde do sistema nervoso central (Sinn et al. 2010).

Além disso, o ómega-3 pode influenciar a neurotransmissão, alterando os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, que desempenham papéis fundamentais no comportamento e nas emoções, sistemas frequentemente afetados em indivíduos com autismo (De La Presa Owens & Innis 1999; Patrick & Ames 2015). Outros estudos sobre a suplementação de ómega-3 apontaram benefícios mínimos e destacaram a falta de evidências conclusivas sobre o potencial terapêutico do ómega-3 para indivíduos com PEA (Agostoni et al. 2017; Horvath et al. 2017).

A suplementação com sulforafano, um composto derivado de sementes de brócolos, revelou ter potencial no tratamento dos sintomas do autismo, embora os sintomas retornarem após a suspensão da suplementação (Zimmerman et al., 2021). O sulforafano é um fitoquímico multifuncional que atua em diversas vias bioquímicas e moleculares envolvidas no autismo, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação, como demonstrado em outros estudos (Innamorato et al. 2008; Tarozzi et al. 2013; Liu et al. 2016). O estudo de Liu et al. (2020) avaliou o seu efeito em indivíduos com PEA e concluiu que o sulforafano pode melhorar os sintomas comportamentais do autismo, apesar do resultado ter sido estatisticamente insignificante.

O ácido folínico também demonstrou eficácia num pequeno número de crianças com PEA, revelando melhorias significativas no escore de ADOS, particularmente na interação social e comunicação (Renard et al., 2020). Essa substância é uma forma reduzida do folato (vitamina B9), sendo mais facilmente absorvida pelo organismo e pode atravessar a barreira hematoencefálica. Em alguns indivíduos com PEA é observada a presença de autoanticorpos, anticorpos produzidos pelo sistema imune, que interferem no transporte de folato para o cérebro, resultando na síndrome de deficiência de folato cerebral. Essa condição é caracterizada pela regressão do neurodesenvolvimento, sendo diagnosticada pela baixa concentração de folato no líquido cefalorraquidiano (Ramaekers et al. 2005). A suplementação em altas doses de ácido folínico tem-se mostrado eficaz na melhoria dos sintomas neurológicos, na comunicação e os comportamentos repetitivos (Mierau & Neumeyer, 2019). Essas descobertas sugerem que o ácido folínico pode ser uma intervenção promissora, especialmente em casos de indivíduos que apresentam alterações no metabolismo do folato.

These findings on vitamin D are consistent with previous reviews reporting reductions in hyperactivity in individuals with ASD after vitamin D supplementation (Li et al. 2022). Vitamin D has neuroprotective effects by stimulating the production of neurotrophs and reducing brain inflammation, which may be beneficial in mitigating behavioral symptoms associated with ASD (Mazahery et al. 2016). The study by de la Torre-aguilar et al. (2022) on omega-3 supplementation did not obtain statistically significant effects, but they observed a slight improvement in symptoms. Omega-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), play a crucial role in regulating inflammation and the health of the central nervous system (Sinn et al. 2010).

Additionally, omega-3 may influence neurotransmission by modulating dopaminergic and serotonergic systems, which play fundamental roles in behavior and emotions, systems frequently affected in individuals with autism (De La Presa Owens & Innis 1999; Patrick & Ames 2015). Other studies on omega-3 supplementation have shown minimal benefits and highlighted the lack of conclusive evidence on the therapeutic potential of omega-3 for individuals with ASD (Agostoni et al. 2017; Horvath et al. 2017).

Supplementation with sulforaphane, a compound derived from broccoli seeds, has shown potential in treating autism symptoms, although symptoms return after supplementation is discontinued (Zimmerman et al., 2021). Sulforaphane is a multifunctional phytochemical that acts on several biochemical and molecular pathways involved in autism, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation, as demonstrated in other studies (Innamorato et al. 2008; Tarozzi et al. 2013; Liu et al. 2016). The study by Liu et al. (2020) evaluated its effect on individuals with ASD and concluded that sulforaphane may improve the behavioral symptoms of autism, although the result was statistically insignificant.

Folic acid has also demonstrated efficacy in some children with ASD, revealing significant improvements in the ADOS score, particularly in social interaction and communication (Renard et al., 2020). This substance is a reduced form of folate (vitamin B9), being more easily absorbed by the body and able to cross the blood-brain barrier. In some individuals with ASD, the presence of autoantibodies, antibodies produced by the immune system, is observed, which interferes with the transport of folate to the brain, resulting in cerebral folate deficiency syndrome. This condition is characterized by neurodevelopmental regression and is diagnosed by low folate concentration in the cerebrospinal fluid (Ramaekers et al. 2005). High-dose folic acid supplementation has been shown to be effective in improving neurological symptoms, communication, and repetitive behaviors (Mierau & Neumeyer, 2019). These findings suggest that folic acid may be a promising intervention, especially in cases of individuals with alterations in folate metabolism.

The use of prebiotics and probiotics has also shown promising effects in ASD symptom management. *Nichi Glucan* significantly improved ASD symptoms as assessed by the CARS score, especially in emotional and sleep-related aspects. Although the findings point to a potential multimodal effect,

O uso de prebióticos e probióticos também se mostrou eficaz no controlo dos sintomas da PEA. O *Nichi Glucan* melhorou significativamente os sintomas da PEA avaliados no escore do CARS, especialmente nos aspetos emocionais e relacionados com o sono. Embora os achados apontem para um potencial efeito multimodal, imunomodulação, redução de neuroinflamação e melhoria da saúde intestinal, são necessários estudos independentes e de maior escala para confirmar estes efeitos.

Os probióticos demonstraram uma melhoria significativa nos escores de CARS, especialmente no controle corporal, percepção visual, capacidade de comunicação e capacidade intelectual. Houve ainda melhorias na capacidade de se adaptar às mudanças, redução do terror e da inquietação, e efeitos positivos nos sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, mudança na consistência das fezes, diminuição na diarreia, obstipação e outros desconfortos (Meguid et al., 2022).

O estudo de Ligezka et al. (2021) também apresentou resultados semelhantes em que houve a redução dos sintomas gastrointestinais e nos sintomas da PEA. Os prebióticos atuam aumentando o número ou a atividade das bactérias benéficas no intestino, diminuindo os microrganismos patogénicos e as suas atividades metabólicas prejudiciais, podendo influenciar a função imunológica. Os probióticos afetam o ecossistema intestinal, estimulam a resposta imunológica da mucosa intestinal, competem com microrganismos patogénicos e produzem ácidos gordos de cadeia curta (Guarner et al. 2023). Prebióticos e probióticos apresentam efeitos benéficos na microbiota intestinal, reforçam a barreira intestinal, regulam a inflamação e a resposta imune, também têm efeitos benéficos reduzindo sintomas gastrointestinais como a redução da incidência e gravidade da diarreia (Guarner et al. 2023). Esses mecanismos tornam-se relevantes no contexto da PEA, pois os distúrbios gastrointestinais são frequentemente observados nesses indivíduos. A capacidade dos probióticos e prebióticos de modular a microbiota e influenciar o sistema imunológico sugere que podem impactar não apenas a saúde intestinal, mas também os sintomas comportamentais do autismo (Li et al. 2017). A modulação da microbiota emerge como uma intervenção promissora para a melhoria dos sintomas da PEA.

Esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, limita a robustez e a comparabilidade das conclusões. As intervenções analisadas diferem amplamente quanto ao tipo, composição e dosagem dos suplementos e duração dos protocolos (variando entre 2 semanas e 12 meses). A maioria dos estudos apresenta tamanhos amostrais reduzidos, o que diminui o poder estatístico e aumenta a probabilidade de resultados instáveis ou não generalizáveis. Além disso, foram utilizados instrumentos de avaliação distintos, dificultando a comparação direta entre estudos e contribuindo para variações nas conclusões apresentadas. Esta diversidade metodológica, aliada ao risco de viés identificado em alguns estudos, reforça a necessidade de ensaios clínicos mais rigorosos, padronizados e com maior representatividade para permitir conclusões mais sólidas sobre o impacto das intervenções nutricionais na sintomatologia da PEA.

immunomodulation, reduction of neuroinflammation, and improvement of gut health, independent and larger-scale studies are needed to confirm these effects.

Probiotics demonstrated significant improvement in CARS scores, especially in body control, visual perception, communication skills, and intellectual capacity. There were also improvements in the ability to adapt to changes, a reduction in terror and restlessness, and positive effects on gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain, changes in stool consistency, decreased diarrhea, constipation, and other discomforts (Meguid et al., 2022).

The study by Ligezka et al. (2021) also presented similar results in which there was a reduction in gastrointestinal symptoms and in ASD symptoms. Prebiotics act by promoting the growth or activity of beneficial bacteria in the gut, decreasing pathogenic microorganisms and their harmful metabolic activities, and may influence immune function. Probiotics affect the intestinal ecosystem, stimulate the immune response of the intestinal mucosa, compete with pathogenic microorganisms, and produce short-chain fatty acids (Guarner et al. 2023). Prebiotics and probiotics have beneficial effects on the gut microbiota, strengthen the intestinal barrier, regulate inflammation and the immune response, and have beneficial effects in reducing gastrointestinal symptoms such as the incidence and severity of diarrhea (Guarner et al. 2023). These mechanisms become relevant in the context of ASD, as gastrointestinal disorders are frequently observed in these individuals. The ability of probiotics and prebiotics to modulate the gut microbiota and influence the immune system suggests that they may impact not only gut health but also the behavioral symptoms of autism (Li et al. 2017). Microbiota modulation represents a promising intervention for improving ASD symptoms.

This review has several limitations that should be considered when interpreting the findings. The methodological heterogeneity of the included studies limits the robustness and comparability of the results. Interventions varied widely in type, composition, dosage, and duration (ranging from 2 weeks to 12 months). Most studies had relatively small sample sizes, reducing statistical power and increasing the likelihood of unstable or non-generalizable findings. Additionally, the use of diverse outcome measures hindered direct comparisons across studies and contributed to variability in reported results. This methodological diversity, combined with the risk of bias identified in some studies, underscores the need for more rigorous, standardized, and large-scale clinical trials to establish more definitive conclusions regarding the impact of nutritional interventions on ASD symptomatology.

## 5. CONCLUSIONS

This systematic review suggests that several nutritional interventions – including probiotics, prebiotics, folic acid, omega-3, and vitamin D – may contribute to improvements in specific domains of ASD symptomatology, particularly hyperactivity, irritability, social communication, and gastrointestinal well-being. Although the observed effects varied across studies, the available evidence indicates that these interventions may play a complementary role in

## 5. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática indica que diversas intervenções nutricionais — incluindo probióticos, prebióticos, ácido fólico, ômega-3 e vitamina D — podem contribuir para melhorias em determinados domínios da sintomatologia da PEA, sobretudo em áreas como hiperatividade, irritabilidade, comunicação social e bem-estar gastrointestinal. Embora os efeitos observados variem entre estudos, a evidência disponível sugere que estas intervenções podem desempenhar um papel complementar no tratamento multidimensional da PEA, especialmente em indivíduos com comorbidades gastrointestinais ou défices nutricionais identificados. Pesquisas futuras são essenciais para confirmar a eficácia destas intervenções e identificar quais subgrupos de indivíduos com PEA podem beneficiar de forma mais consistente, considerando fatores como idade, perfil nutricional, severidade dos sintomas, estado inflamatório e características da microbiota intestinal. É igualmente fundamental que estudos futuros incluam a monitorização sistemática de potenciais efeitos adversos, bem como análises de dose-resposta, duração ideal da intervenção e interações com outras terapias comportamentais ou farmacológicas. A personalização das intervenções nutricionais, baseada em marcadores clínicos e biológicos, representa um passo crucial para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes, seguras e alinhadas com as necessidades individuais de cada paciente.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, Cibél Adrião e Ana Maria Pereira; metodologia, Cibél Adrião e Ana Maria Pereira; análise formal, Cibél Adrião e Ana Maria Pereira; investigação, Cibél Adrião; redação - preparação do draft original, Cibél Adrião; redação - revisão e edição, Ana Maria Pereira. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, Gehn E, Loresto M, Mitchell J, Atwood S, Barnhouse S, Lee W. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & Metabolism* 8:34, 2011.
- Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, Crippa A, Mazzocchi A, Altamura CA, Brambilla P. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *International Journal of Molecular Sciences* 18(12):2608, 2017.
- Barrington MJ, D'Souza RS, Mascha EJ, Narouze S, Kelley GA. Systematic reviews and meta-analyses in regional anesthesia and pain medicine (Part I): guidelines for preparing the review protocol. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 49:391–402, 2024.
- Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nutrition Reviews* 74(12):723-736, 2016.
- Berding K, Donovan SM. Diet Can Impact Microbiota Composition in Children With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience* 12:515, 2018.
- Bundgaard-Nielsen C, Knudsen J, Leutscher PDC, Lauritsen MB, Nyegaard M, Hagstrom S, Sorensen S. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes* 11(5):1172-1187, 2020.
- Campisi L, Imran N, Nazeer A, Skokauskas N, Azeem MW. Autism spectrum disorder. *British Medical Bulletin* 127:91–100, 2018.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurology* 19(2):179-194, 2020.
- De La Presa Owens S, Innis SM. Docosahexaenoic and Arachidonic Acid Prevent a Decrease in Dopaminergic and Serotonergic Neurotransmitters in Frontal Cortex Caused by a Linoleic and  $\alpha$ -Linolenic Acid Deficient Diet in Formula-fed Piglets. *Journal of Nutrition* 129 (11):2088–2093, 1999.
- De La Torre-aguilar MJ, Gomez-Fernandez A, Flores-Rojas K, Martin-Borreguero P, Mesa MD, Perez-Navero JL, Olivares M, Gil A, Gil-Campos M. Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Intervention Modifies Plasma and Erythrocyte Omega-3 Fatty Acid Profiles But Not the Clinical Course of Children With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Control Trial. *Frontiers in Nutrition* 9:790250, 2022.
- Fetissov SO, Averina OV., Danilenko VN. Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder. *Nutrition*

the multidimensional management of ASD, especially in individuals with gastrointestinal comorbidities or identified nutritional deficiencies. Future research is needed to confirm the efficacy of these interventions and to determine which subgroups of individuals with ASD are most likely to benefit, considering factors such as age, nutritional status, symptom severity, inflammatory profile, and gut microbiota characteristics. It is equally crucial that future studies include systematic monitoring of potential adverse effects, as well as analyses of dose-response relationships, optimal intervention duration, and interactions with behavioral or pharmacological therapies. Personalized nutritional interventions, guided by clinical and biological markers, represent an important step toward the development of more effective, safer, and more individualized approaches to ASD management.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, Cibél Adrião and Ana Maria Pereira; methodology, Cibél Adrião and Ana Maria Pereira; formal analysis, Cibél Adrião and Ana Maria Pereira; investigation, Cibél Adrião; writing – original draft preparation, Cibél Adrião; writing – review and editing, Ana Maria Pereira. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

61:43–48, 2019.

Ghanizadeh A. Targeting neurotensin as a potential novel approach for the treatment of autism. *Journal of Neuroinflammation* 7:58, 2010.

González-Domenech PJ, Atienza FD, Pablos CG, Fernández Soto ML, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 50(3):935–948, 2020.

Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera C, Karakan T, Merenstein D, Piscoya A, Ramakrishna B, Salminen S. Probióticos e prebióticos. *Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia* 2023.

Hayes J, Ford T, Rafeeqe H, Russell G. Clinical practice guidelines for diagnosis of autism spectrum disorder in adults and children in the UK: A narrative review. *BMC Psychiatry* 18:1–25, 2018.

Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterology & Hepatology* 13(1):36-45, 2017.

Holingue C, Newill C, Lee LC, Pasricha PJ, Fallin MD. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research* 11:24-36, 2018.

Horvath A, Łukasik J, Szajewska H.  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation Does Not Affect Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis 147(3):367–376, 2017.

Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 145(1), 2020.

Hyman SL, Stewart PA, Schmidt B, Cain U, Lemcke N, Foley JT, Robin P, Clemons T, Reynolds A, Johnson C, Handen B, James J, Courtney PM, Molloy C, NG PK. Nutrient Intake From Food in Children With Autism. *Pediatrics* 130(Supplement\_2):145–153, 2012.

Innamorato NG, Rojo AI, García-Yagüe AJ, Yamamoto M, de Ceballos ML, Cuadrado A. The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation. *Journal of Immunology* 181(1):680–689, 2008.

Javadfar Z, Abdollahzad H, Moludi J, Rezaeian S, Amirian H, Foroughi AA, Nachvak SM, Goharmehr N, Mostafai R. Effects of vitamin D supplementation on core symptoms, serum serotonin, and interleukin-6 in children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *Nutrition* 79–80:110986, 2020.

Keller A, Rimestad ML, Rohde JF, Petersen BH, Korfitsen CB, Tarp S, Lauritsen MB, Händel MN. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 13:470, 2021.

Knivsberg A, Reichelt KL, Nodland M, Høien T. Autistic Syndromes and Diet: a follow-up study. *Scandinavian Journal of Educational Research* 39(3):223–236, 1995.

Li B, Xu Y, Pang D, Zhao Q, Zhang L, Li M, Li W, Duan G, Zhu C. Interrelation between homocysteine metabolism and the development of autism spectrum disorder in children. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 15:947513, 2022.

Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Frontiers Cellular Neuroscience* 11:120, 2017.

Ligezka AN, Sonmez AI, Corral-Frias MP, Golebiowski R, Lynch B, Croarkin PE, Romanowicz M. A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. *Progress Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 108:110187, 2021.

Liu H, Talalay P, Fahey JW. Biomarker-Guided Strategy for Treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD). *CNS Neurological Disorders-Drug Targets* 15(5):602–613, 2016.

Liu H, Zimmerman AW, Singh K, Connors SL, Diggins E, Stephenson KK, Dinkova-Kostova AT, Fahey JW. Biomarker Exploration in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells for Monitoring Sulforaphane Treatment Responses in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports* 10:5822, 2020.

Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet* 392:508–520, 2018.

Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, Jones EJM, Jones RM, Pickles A, State MW, Taylor JL, Veenstra-VanderWeele J. Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 6(1):5, 2020.

Loyacono N, Sanz ML, Gerbi MD, Martínez LM, Ferreira ML, Iermoli R. Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr* 118(3):e271–277, 2020.

Lugo-Marín J, Magán-Maganto M, Rivero-Santana A, Cuellar-Pompa L, Alviani M, Jenaro-Rio C, Díez E, Canal-Bedia R. Prevalence of psychiatric disorders in adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders* 59:22-33, 2019.

Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Fitzgerald RT, Furnier SM, Hughes MM, Ladd-Acosta CM, McArthur D, Pas ET, Salinas A, Vehorn A, Williams S, Esler A, Grzybowski A, Hall-Lande J, Nguyen RHN, Pierce K, Zahorodny W, Hudson A, Hallas L, Mancilla KC, Patrick M, Shenouda J, Sidwell K, DiRienzo M, Gutierrez J, Spivey MH, Lopez M, Pettygrove S, Schwenk YD, Washington A, Shaw KA. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* 72(2):1-14, 2023.

Manivasagam T, Arunadevi S, Essa MM, SaravanaBabu C, Borah A, Thenmozhi AJ, Qoronfleh MW. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Autism. *Advances in Neurobiology* 24:193–206, 2020.

Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients* 8:236, 2016.

Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, Mugridge O, Kruger MC, Stonehouse W, Camargo CA Jr, Meyer BJ, Jones B, Von Hurst PR. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 187:9–16, 2019a.

Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, Mugridge O, Kruger MC, Stonehouse W, Camargo CA Jr, Meyer BJ, Tsang B, Jones B, von Hurst PR. A Randomised-Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children. *Journal Autism Developmental Disorders* 49(5):1778–1794, 2019b.

Meguid NA, Mawgoud YIA, Bjorklund G, Mehanne NS, Anwar M, Effat BAEK, Chirumbolo S, Elrahman MMA. Molecular Characterization of Probiotics and Their Influence on Children with Autism Spectrum Disorder. *Molecular Neurobiology* 59:6896–6902, 2022.

Mierau SB, Neumeyer AM. Metabolic interventions in Autism Spectrum Disorder. *Neurobiology of Disease* 132:104544, 2019.

Nogay NH, Walton J, Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Witwer AN. The Effect of the Low FODMAP Diet on Gastrointestinal Symptoms, Behavioral Problems and Nutrient Intake in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Journal Autism and Developmental*

- Disorders 51:2800–2811, 2021.
- Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-Vieira L, Gonçalves E, Lopes NM, Rodrigues V, Carmona da Mota H, Vicente AM. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49(10):726–733, 2007.
- Organização Mundial da Saúde. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization 2022.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, 2021.
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB Journal* 29(6):2207–2222, 2015.
- Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutritional Neuroscience* 15(2):85–91, 2012.
- Piwońarczyk A, Horvath A, Pisula E, Kawa R, Szajewska H. Gluten-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. *Journal Autism Developmental Disorders* 50:482–490, 2020.
- Posar A, Visconti P. Autism Spectrum Disorder in 2023: A Challenge Still Open. *Turkish Archives of Pediatrics* 58(6):566–571, 2023.
- Qin L, Wang H, Ning W, Cui M, Wang Q. New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *European Journal of Medical Research* 29:322, 2024.
- Quan L, Xu X, Cui Y, Han H, Hendren RL, Zhao L, You X. 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, 2022.
- Raghavan K, Dedeepiya VD, Ikewaki N, Sonoda T, Iwasaki M, Preethy S, Abraham SJ. Improvement of behavioural pattern and alpha-synuclein levels in autism spectrum disorder after consumption of a beta-glucan food supplement in a randomised, parallel-group pilot clinical study. *BMJ Neurology Open* 4, 2022.
- Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, Opladen T, Blau N, Quadros EV, Selhub J. Autoantibodies to Folate Receptors in the Cerebral Folate Deficiency Syndrome. *New England Journal of Medicine* 352(19):1985–1991, 2005.
- Renard E, Leheup B, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, Quadros EV, Guéant JL. Folinic acid improves the score of Autism in the EFFET placebo-controlled randomized trial. *Biochimie* 173:57–61, 2020.
- Rudziński L, Szulc A. “Immune Gate” of Psychopathology—The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry* 9:205, 2018.
- Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, Khaledi-Paveh B, Mohammadi M. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics* 48:112, 2022.
- Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, El-Asheer OM. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience* 21(9):676–681, 2018.
- Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 190:91–104, 2018.
- Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics* 139(6): e20170346, 2017.
- Sinn N, Milte C, Howe PRC. Oiling the Brain: A Review of Randomized Controlled Trials of Omega-3 Fatty Acids in Psychopathology across the Lifespan. *Nutrients* 2:128–70, 2010.
- Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 355, 2016.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham J, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366, 2019.
- Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 5:24, 2017.
- Tarozzi A, Angeloni C, Malaguti M, Morroni F, Hrelia S, Hrelia P. Sulforaphane as a potential protective phytochemical against neurodegenerative diseases. *Oxidative Medicine Cellular Longevity* 2013:415078, 2013.
- Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry* 81:411–423, 2017.
- Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, Seim A, Reichelt KL, Todd L, Carr K, Hooper M. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Frontiers in Human Neuroscience* 6:344, 2013.
- Yu Y, Ozonoff S, Miller M. Assessment of Autism Spectrum Disorder. *Assessment* 31:24–41, 2023.
- Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, Yusuf A, Shih A, Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research* 15:778–790, 2022.
- Zimmerman AW, Singh K, Connors SL, Liu H, Panjwani AA, Lee LC, Diggins E, Foley A, Melnyk S, Singh IN, James SJ, Frye RE, Fahey JW. Randomized controlled trial of sulforaphane and metabolite discovery in children with Autism Spectrum Disorder. *Molecular Autism* 12:38, 2021.

Tabela/Table 3: Intervenção e resultados FOLLOW-UP/Intervention and results FOLLOW-UP.

AUTOR (ANO)/ AUTHOR (YEAR)	Intervenção/ Intervention	Pré-intervenção média (dp)/ Baseline Mean (SD)	RESULTADOS/RESULTS FOLLOW-UP								
			2 semanas/weeks	7 Semanas/weeks	3 meses/12 Semanas/90 dias/ 3 months/12 weeks/90 days	15 semanas/weeks	22 semanas/weeks	6 meses/weeks	30 Semanas/weeks	36 semanas/weeks	12 meses/weeks
			INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION	INDICADOR CLÍNICO VARIÇÃO/CLINICAL INDICATOR VARIATION
de la Torre-Aguilar et al. (2022)	Placebo	CARS=33,01±6,84 PDDBI=48,96±8,857	ND	ND	ND	ND	ND	CARS=28,98±5,48 PDDBI=46,38±7,161	-	-	-
	ômega-3/ omega-3	CARS=32,22±8,68 PDDBI=49,3±12,4	ND	ND	ND	ND	ND	CARS=28,69±7,74 PDDBI=48,3±12,9	-	-	-
González-Domenech et al. (2020)	GRUPO A/ GROUP A	ATEC=64,1±28,7	ND	ND	ND	ND	ND	ATEC=62,9±28,9	ND	ND	ATEC=63,8±29,7
	GRUPO B/ GROUP B	ATEC=62,3±27,4	ND	ND	ND	ND	ND	ATEC=54,9±20,9	ND	ND	ATEC=55,7±26,7
Javadfar et al. (2020)	Placebo	CARS=40,40±5,84 ATEC=76,28±24,76	ND	ND	ND	CARS=40,07±5,75 ATEC=75,52±24,6	-	-	-	-	-
	Vitamina D/ Vitamin D	CARS=40,90±5,21 ATEC=71,09±21,12	ND	ND	ND	CARS 38,79 ± 5,52 ATEC 66,40±21,51	-	-	-	-	-
Mazahery et al. (2019a)	Placebo	Irritabilidade/Irritability =13 ±8,7 Hiperatividade/Hyperactivity =20±11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Irritabilidade/Irritability = 14±10 Hiperatividade/Hyperactivity=19±12
		Irritabilidade/Irritability = 17±7,8 Hiperatividade/Hyperactivity=22±9,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Irritabilidade/Irritability =13±7,7 Hiperatividade/Hyperactivity=17±1
	ômega-3/ omega-3	Irritabilidade/Irritability =14±8,0 Hiperatividade/Hyperactivity=17 ± 9,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Irritabilidade/Irritability =9,1±7,4 Hiperatividade/Hyperactivity=14±8,8
		Irritabilidade/Irritability =13±8,2 Hiperatividade/Hyperactivity= 21±12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Irritabilidade/Irritability = 11±8,4 Hiperatividade/Hyperactivity= 16±11
Mazahery et al. (2019b)	Placebo	SRS=108±27 SPM=112±26	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SRS=102±24 SPM=104±27
		SRS=101±24 SPM=116±31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SRS=90±30 SPM=109±29
	ômega-3/ omega-3	SRS=99±25 SPM=112±27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SRS=82±29 SPM=98±29
		SRS=96±29 SPM=109±21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SRS=84±33 SPM=100±26
Meguid et al. (2022)	Probiótico/ Probiotics	CARS=32,68±0,94	ND	ND	CARS= 28,94±0,84	-	-	-	-	-	
Nogay et al. (2021)	Controle/ Control	PedsQL=66,7±13,9 Irritabilidade/Irritability =20,0±7,5 Hiperatividade/Hyperactivity =22,7±7,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		PedsQL 64,8± 12,6 Irritabilidade/Irritability =17,6 ±10,4 Hiperatividade/Hyperactivity =18,8 ± 13,0	PedsQL 85,5 ± 9,7 Irritabilidade/Irritability =13,4±7,8 Hiperatividade/Hyperactivity =16,0±12,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Raghavan et al. (2021)	Controle/ Control	CARS=42,75±5,76	ND	ND	CARS=42,5±5,4	-	-	-	-	-	
	Nichi Glucan	CARS autismo leve a moderado/CARS mild to moderate autism 33,5±2,5 CARS autismo grave/ CARS severe autism 43,71±4,80	ND	ND	CARS autismo leve a moderado/ CARS mild to moderate autism 32,5±0,5 CARS autismo grave/ CARS severe autism 40,1±5,96	-	-	-	-	-	
Zimmerman et al.(2020)	Placebo	ABC=61,47±25,15 SRS=116,59±18,04	ND	ABC=-11,00±16,99 SRS=-9,73±15,9	ND	ABC=-2,92 ±16,10 SRS=-9,75 ±16,22	ABC=-21,30 ±11,45 SRS=-14,54 ±15,60	ND	ABC=-11,73±25, SRS=-19,90±23,13	ABC=1,00±14,97 SRS=-4,75±14,34	
	Sulforafano/ Sulforaphane	ABC=74,53 ±25,32 SRS=119,53 ±28,30	ND	ABC=-2,00±18,68 SRS= 1,47±17,06	ND	ABC=-19,50 ±18,47 SRS=-14,00 ±18,49	ABC=-25,60 ±24,41 SRS=14,92±16,6	ND	ABC=-12,91±18,15 SRS=-14,20 ±16,67	ABC=-4,00±27,23 SRS=-7,00±10,61	
Piwowarczyk et al. (2019)	Dieta com Glúten/ Gluten-containing diet	ADOS=13,16 ± 6,18 SCQ=14,78±4,22 ASRS=64,90±5,21 VABS= 19,17±7,06	ND	ND	ND	ND	ND	ADOS=13,00±5,69 SCQ=14,33±5,95 ASRS=63,59±11,40 VABS=18,50±6,11	-	-	-
		Dieta Sem Glúten/ Gluten-free diet	ADOS=12,11±4,83 SCQ=16,55±5,51 ASRS=67,09±10,06 VABS = 20,11±6,21	ND	ND	ND	ND	ADOS=11,38±5,96 SCQ=13,85 ± 4,94 ASRS=62,27±7,99 VABS=17,57±6,57	-	-	-

Renard et al (2020)	Placebo	ADOS=16,3±3,2	ND	ND	ADOS=15,9 ±3,7	-	-	-	-		
		SRS=93,4±16,0			SRS=85,5±16,3						
	Ácido folínico/ Folinic Acid	ADOS=16,8±4,4	ND	ND	ADOS=14,0±5,0	-	-	-	-	-	-
		SRS=92,2±13,6			SRS=83,9 ±14,6						

**Legenda/Legend:** ↑ Aumento do indicador clínico em relação a avaliação anterior; ↓ Diminuição do indicador clínico em relação a avaliação anterior; ABC: *Aberrant Behavior Checklist*; ADI-R: *Autism Diagnostic Interview – revised*; ADOS: *Autism Diagnostic Observation Schedule*; ASRS: *Autism Spectrum Rating Scales*; ATEC: *Autism Treatment Evaluation Checklist*; CARS: *Childhood Autism Rating Scale*; ERC-III: *Emotional Regulation Checklist*; F: Feminino; M: Masculino; OACIS: *Ohio Autism Clinical Impressions Scale*; PDDBI: *Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory*; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*; SCQ: *Social Communication Questionnaire*; SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire*; SPM: *Sensory Processing Measure*; SRS: Escala de Responsividade Social; VABS: *Vineland Adaptative Behavior Scales*; Grupo A: iniciou com a dieta normal e terminou com a dieta da GFCF (cada intervenção durante 6 meses); Grupo B: iniciou com a dieta GFCF e terminou com a dieta da normal (cada intervenção durante 6 meses); ND: Não Definido/↑ Increase in clinical indicator compared to previous assessment; ↓ Decrease in clinical indicator compared to previous assessment; ABC: *Aberrant Behavior Checklist*; ADI-R: *Autism Diagnostic Interview – revised*; ADOS: *Autism Diagnostic Observation Schedule*; ASRS: *Autism Spectrum Rating Scales*; ATEC: *Autism Treatment Evaluation Checklist*; CARS: *Childhood Autism Rating Scale*; ERC-III: *Emotional Regulation Checklist*; OACIS: *Ohio Autism Clinical Impressions Scale*; PDDBI: *Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory*; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*; SCQ: *Social Communication Questionnaire*; SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire*; SPM: *Sensory Processing Measure*; SRS: Social Responsive Scale VABS: *Vineland Adaptative Behavior Scales*; Grupo A: Started with a regular diet and then switched to a GFCF diet (6 months each phase); Grupo B: Started with a GFCF diet and then switched to a regular diet (6 months each phase); ND: Not Described;