

Síndrome de Down e Autismo

Alimentação e suplementação baseada em evidências

Dra. Andreia Torres

Com sugestões de suplementação elaboradas por Leandra Sá



Autoras

Andreia Araujo Lima Torres

Nutricionista pela Universidade de Brasília (UnB)

Especialista em Nutrição Clínica (SES/DF)

Pós-graduada em Nutrição Esportiva e Funcional (UnicSul/VP)

Mestre em Nutrição Humana (UnB)

Doutora em Psicologia Clínica e Cultura, Projeto Ensino na Saúde (UnB)

Estágio Doutoral na Faculdade de Saúde Pública de Harvard

Pós-doutoranda em Saúde Coletiva (UnB)

Foi responsável neste material por toda a revisão da literatura.

Leandra Sá de Lima

Farmacêutica Bioquímica pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Especialista em Manipulação Magistral Alopática

Pós-Graduada em Medicina Ortomolecular

Pós-Graduada em Fisiologia da Longevidade Humana

Consultora Farmacêutica da Farmacotécnica

Foi responsável neste material pela sugestão de todas as formulações e suplementações.

Índice

[- Prefácio](#)

[SÍNDROME DE DOWN](#)

[- Introdução](#)

[- Infância](#)

[- Adolescência](#)

[- Adultos e envelhecimento](#)

[- Alimentação e suplementação](#)

[- Referências](#)

[AUTISMO](#)

[- Introdução](#)

[- Toxinas e estresse oxidativo](#)

[- Disfunção mitocondrial](#)

[- Carências nutricionais](#)

[- Microbiota intestinal](#)

[- Alimentação e suplementação](#)

[- Anexo - Formas farmacêuticas de interesse na suplementação](#)

[- Referências](#)

Prefácio

As últimas décadas testemunharam o aparecimento de pesquisas cada vez mais detalhadas a respeito da influência da alimentação na expressão genética.

A genômica nutricional é a ciência que estuda a relação entre o genoma (conjunto de todas as moléculas de DNA), a nutrição e a saúde. É dividida em duas disciplinas: a nutrigenômica e a nutrigenética. A nutrigenômica é a ciência que estuda a forma como os alimentos, nutrientes e outros compostos bioativos ingeridos influenciam o genoma dos indivíduos, gerando alterações fisiológicas positivas. Estudos nessa área mostram que os alimentos e seus compostos interagem de formas complexas com o DNA, afetando a saúde e o risco de doenças.

Já a nutrigenética faz o caminho inverso. Estuda como a contribuição genética de cada indivíduo afeta sua resposta à dieta e seus componentes. Estas recentes ciências tem contribuindo para o aprofundamento do conhecimento sobre o metabolismo e as necessidades únicas de cada um. Nossas características são resultado da interação entre nutrientes, ambiente e nosso DNA. Na primeira parte do livro, tratamos da Síndrome de Down, condição em que há uma cópia extra de todo ou parte do cromossomo 21. Falamos de alimentação, suplementação e também de genética, bioquímica e biologia molecular. Tais conhecimentos nos ajudam a compreender as diferentes manifestações da síndrome.

A grande maioria dos estudos citados na primeira parte deste livro foram realizados com pacientes com síndrome de Down, recebendo suplementação ou

alimentação diferenciada. Contudo, alguns estudos in vitro e com modelos animais também compõem esta revisão. A utilização de modelos animais, geralmente camundongos que compartilham uma série de mudanças genéticas similares às encontradas em indivíduos com síndrome de Down é comum nas pesquisas, principalmente para o teste de novas drogas. Entretanto, cada modelo animal (Ts65Dn, Dp16, Dp17 e Dp10) possui suas próprias particularidades e limitações. Assim, estudos em modelos animais constituem-se apenas uma primeira fase das pesquisas.

Estudos de boa qualidade (aleatorizados, controlados e cegos) são fundamentais; porém, são muito onerosas e de difícil realização. Na síndrome de Down, muitas são as questões a serem respondidas pela pesquisa, como dosagens adequadas de determinados compostos antioxidantes para melhoria da resposta imune ou prevenção da demência relacionada ao Alzheimer. Trouxemos neste livro um apanhado das publicações científicas mais recentes nesta área. Desta forma, esperamos dar uma contribuição para que a tomada de decisões acerca do tratamento seja mais individualizada e eficaz na prevenção de doenças e no aumento da qualidade de vida destes pacientes.

Na segunda parte do livro tratamos da alimentação de indivíduos com transtornos do espectro do autismo. Diferentemente da síndrome de Down, as causas do transtorno não são claramente definidas, apresentando-se como um grande desafio para a ciência. Desafios nutricionais próprios são apresentados, incluindo-se a necessidade de determinados nutrientes para a manutenção da plasticidade neuronal.

Parte 1 - Síndrome de Down

Preparamos um vídeo introdutório para você. Para assistir clique [aqui](#).



Introdução

A síndrome de Down (SD) é uma condição resultante da trissomia do cromossomo 21. Foi descrita pela primeira vez em 1866 pelo médico inglês John Langdon Down¹. Contudo, somente em 1959 Jérôme Lejeune publicou um artigo em que relatava ser genética a sua causa².

Estima-se que 1 em cada 700-750 recém-nascidos tenham síndrome de Down³. A prevalência em diferentes populações varia em função das taxas de mortalidade infantil, acesso à serviços de saúde, abortos, idade materna ao engravidar⁴ e presença de polimorfismos (variações de genes) maternos^{5, 6}.

O aumento do número de casos em filhos de mães jovens⁷ aumenta a importância de investigação de outros fatores, genéticos, ambientais e nutricionais que possam explicar o fenômeno. Sabe-se, por exemplo, que a deficiência de vitaminas do complexo B durante a gestação, como colina e folato, interfere na formação do feto. Este assunto será discutido no capítulo sobre [alimentação e suplementação](#).

Ao invés de 46 cromossomos (23 herdados da mãe e 23 do pai), o indivíduo com SD possui uma trissomia livre. No total, são 47 cromossomos em todas ou na maior parte das células (Figura 1). Não é preciso haver um cromossomo 21 inteiro a mais para que a síndrome se manifeste. Algumas pessoas com SD têm em

triplicata apenas um fragmento, geralmente aderido ao cromossomo 21. Os genes desse fragmento correspondem a uma região crítica e acredita-se que alguns regulem a atividade de outros genes, gerando a vasta gama de manifestações da síndrome, em diferentes níveis e intensidades.

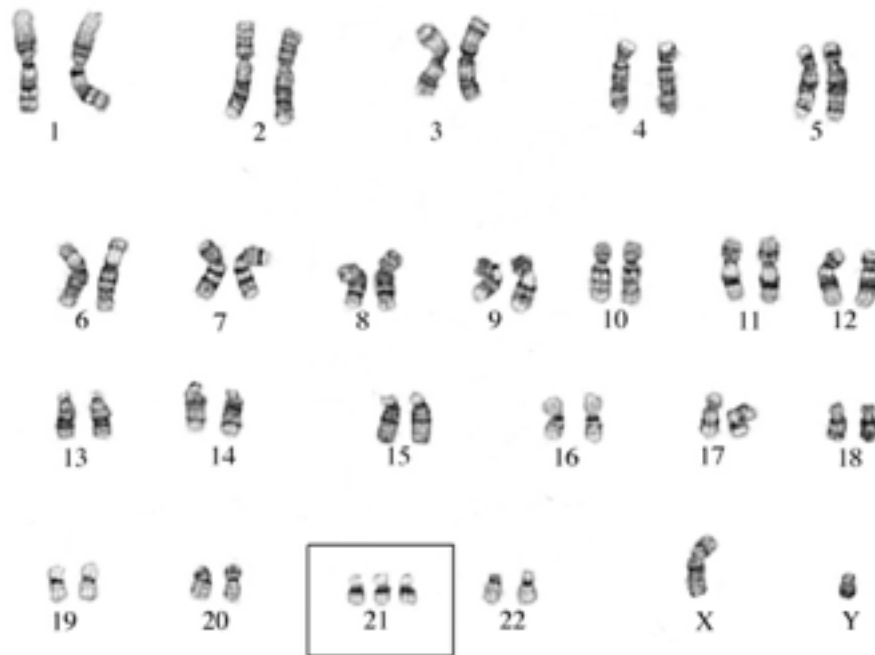


Figura 1 - Cariótipo de um criança do sexo masculino com SD (47, XY, + 21)

As diferenças fenotípicas apresentadas por indivíduos com SD parecem ser resultado da expressão de mais de 550 genes localizados na região crítica ⁸. Características comuns nas pessoas com SD incluem baixa estatura, olhos amendoados, hipotonia muscular, hiporreflexia de Moro, hiperflexibilidade articular, dobra cutânea em região cervical posterior, fenda palpebral oblíqua, displasia da pelve, anormalidades no pavilhão auricular, displasia da falange média

do quinto dedo e prega única palmar transversa⁹. A SD é ainda a principal causa genética de deficiência intelectual^{10, 11}.

Crianças, jovens e adultos com síndrome de down possuem maior incidência de algumas doenças, incluindo problemas cardíacos, diabetes, leucemia, hipotireoidismo, obesidade, constipação intestinal, alterações respiratórias durante o sono, deteriorações cognitivas¹² e demência precoce associada ao mal de Alzheimer¹³.

A esperança média de vida neste grupo vem aumentando, apesar de ainda ser menor do que à do restante da população, justificando o estudo de estratégias que possam garantir o adequado desenvolvimento e saúde dos mesmos por toda a vida¹⁴.

Dentre as causas de óbito, destacam-se as doenças cardiovasculares congênicas, a demência e o hipotireoidismo¹⁵, aspectos que serão abordados neste material.

Infância

Nas décadas passadas muitas crianças com síndrome de Down receberam tratamentos inapropriados, foram institucionalizadas e privadas de serviços de saúde elementares¹⁶. Apesar dos avanços dos últimos anos no que diz respeito à promoção dos direitos de pessoas com deficiência em áreas como educação, trabalho, acessibilidade e saúde, muito ainda precisa ser feito¹⁷.

A capacitação de profissionais de saúde nesta área é fundamental. As pesquisas na área vêm avançando o que implica em necessidade de formação continuada de todos os profissionais envolvidos nos cuidados de indivíduos com SD.

Ao nascimento, a catarata congênita, anomalias gastrointestinais, doenças coronarianas e dificuldade para ganho de peso devem ser investigadas. Nos anos subsequentes doenças infecciosas, periodontites, déficits auditivos ou visuais, apneia do sono, disfunções da tireóide, problemas esqueléticos e desordens que aumentem o risco de convulsões precisam ser investigadas e tratadas. Na adolescência aspectos específicos relacionados à maturação sexual devem ser observados, como o aparecimento de acne, ganho excessivo de peso, mudanças de humor e desordens tireoidianas. Preocupações similares podem acompanhar o adulto com SD, que ainda possui um envelhecimento mais acelerado, acompanhado de um desenvolvimento precoce de Alzheimer¹⁶.

Neste capítulo, particularidades nutricionais comuns na primeira infância serão abordadas.

Baixo peso

O atraso no desenvolvimento de bebês com síndrome de down, a hipotonia e alterações anatômicas ou estruturais (boca pequena, menor produção de saliva, língua protusa, dificuldades de sucção ou deglutição) podem gerar dificuldades de aleitamento e alimentação entre o nascimento e o terceiro ano de vida^{18, 19}.

A doença congênita cardíaca também pode dificultar a alimentação, em decorrência de cansaço, necessidade de intubação ou cirurgia. Doenças do coração afetam 40 a 60% dos bebês nascidos com SD. Graças aos progressos tecnológicos e farmacológicos, o tratamento cirúrgico e o manuseio clínico avançaram nas últimas décadas. O trabalho integrado da equipe interdisciplinar é fundamental para a rápida recuperação do paciente. Inclui profissionais como neonatologistas, pediatras, cirurgiões, fonoaudiólogos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, nutricionistas, neurologistas, cardiologistas, pneumologistas, gastroenterologias pediátricos, dentre outros.

O alimento mais indicado até os 6 meses de vida é o leite materno. Crianças com síndrome de Down podem apresentar mais sonolência, cansaço ou dificuldades para sugar, mas com o apoio da equipe muitas mães conseguem amamentar. As vantagens nutricionais e imunológicas do leite materno, assim como a importância do aleitamento para o fortalecimento do vínculo entre mãe e bebê e prevenção da obesidade são fartamente relatadas na literatura científica. Contudo, a sucção insuficiente, problemas cardíacos ou outras complicações que exijam cirurgias ou internações, assim como o estado emocional da mãe podem dificultar ou impedir o aleitamento materno²⁰. Caso o problema seja a dificuldade em sugar, o leite pode ser ofertado utilizando-se uma colher, copo ou sonda.

Nos casos em que o aleitamento materno estiver contra-indicado (mães HIV positivas; mães usuárias de drogas como anfetaminas, barbitúricos, cocaína, crack, heroína, morfina, LSD; bebês com doenças metabólicas como fenilcetonúria ou galactosemia), substitutos do leite materno serão indicados pelo nutricionista ou pediatra da criança.

A partir dos seis meses a alimentação deve ser iniciada. Nos casos em que a alimentação via oral está impossibilitada, uma sonda será prescrita pelo médico e calculada pelo nutricionista clínico. Curvas específicas desenvolvidas para crianças com SD devem ser utilizadas para o acompanhamento do crescimento e do ganho de peso²¹.

Refluxo gastroesofágico

O refluxo é outra causa do baixo ganho de peso. Pode ser intenso em virtude da hipotonia da musculatura digestiva. Os sinais e sintomas mais comuns do refluxo são os vômitos, choro intenso especialmente na posição deitada, esvaziamento gástrico retardado, tosse crônica e a pneumonia por aspiração.

A deglutição de grande quantidade de ar durante a mamada também é causa de refluxo. Para evitá-lo o bebê deve ser posicionado adequadamente, propiciando uma abertura ampla da boca e a pega do mamilo e parte da aréola. A má pega aumenta a deglutição de ar, dificulta o esvaziamento da mama e machuca o mamilo.

Outra estratégia é a redução do volume de líquido ofertado aos bebês. Procure ofertar o máximo de 25 ml de leite por quilo de peso. Ao restringir o volume aumente a frequência de oferta, para evitar a perda de peso. Após os 6 meses de

vida, o espessamento de fórmulas pode ser feito para aumentar a densidade energética da refeição e reduzir a ocorrência de vômitos.

Bruxismo

Crianças com trissomia do 21 apresentam maior prevalência de bruxismo (23%) do que seus irmãos típicos. Esta diferença pode ser explicada pela presença de anomalias que dificultam o fechamento da boca de forma correta, pelo afrouxamento de ligamentos e articulações. Apesar de diminuir com a idade, o hábito involuntário de ranger os dentes acaba provocando um desgaste anômalo de tecidos duros. A ansiedade e a carência de cálcio, ácido pantotênico²² e magnésio²³ podem piorar os episódios.

Vegetais verde-escuros, frutas secas, castanhas e sementes e leguminosas (feijão, ervilha, lentilha, grão de bico) são fontes de cálcio. O magnésio também está presente em vegetais verde-escuros, em cereais integrais (aveia, arroz integral, quinoa), em nozes e sementes. Já o ácido pantotênico (vitamina B5) está presente no abacate, no salmão, no frango e na gema dos ovos. Crianças que não se alimentam bem precisarão receber suplementação destes nutrientes.

Tabela 1 - Sugestão de suplementação nutricional preventiva de bruxismo

Nutriente	Até 9 Kg	Entre 10 e 18 Kg	Entre 19 e 27 Kg	Entre 28 e 36 Kg	> 37 Kg
Ácido pantotênico	8 mg	15 mg	22,5 mg	33,75 mg	45 mg
Cálcio (como citrato)	4,3 mg	8,3 mg	12,5 mg	19 mg	25 mg
Magnésio Taste Free	26 mg	50 mg	75 mg	112,5 mg	150 mg
Manipular	Suspensão qsp - 5 mL				
Indicação	Deficiência Nutricional associada ao bruxismo				
Posologia	Administrar 5 mL 1 vez ao dia.				

Baixa imunidade

A imunidade é o sistema de defesa do organismo. Crianças possuem um sistema defensivo adequado à sua idade e necessidades. Contudo, a imunidade na síndrome de Down é alterada com maior frequência que em outros grupos de crianças e decorre, principalmente, de alterações no metabolismo do timo.

As alterações da imunidade em crianças se manifestam de três formas:

- Infecções de repetição, principalmente bronquite, pneumonia, otite e gastroenterite;
- Doenças malignas como a leucemia aguda;
- Doenças autoimunes, como tireoidites.

As consultas pediátricas frequentes são primordiais, assim como a atenção ao calendário de vacinação.

Como forma de prevenção, a alimentação adequada é primordial. Um nutriente chave é o [zinco](#), que exerce papel primordial na regulação nervosa, neuroendócrina e autoimune.

A absorção de zinco é afetada por sua quantidade na dieta e também pela presença de substâncias interferentes, principalmente fitatos, presentes em farelos, cereais integrais e leguminosas). Taninos, polifenóis e oxalato também interferem na absorção de zinco. Já aminoácidos e ácidos orgânicos facilitam a absorção do mineral.

A suplementação de zinco pode melhorar a atividade de células do sistema imune (linfócitos, neutrófilos) e reduzir quadros infecciosos. Sugestões de complementação dietética serão feitas no capítulo sobre [alimentação e suplementação](#).

O ideal é que a suplementação de zinco não seja administrada no mesmo horário da suplementação de polifenóis ou do consumo de alimentos ricos em polifenóis.

Uma técnica para melhorar a absorção de minerais é deixar as leguminosas (feijão, lentilha, ervilha grão de bico) de molho na noite anterior ao cozimento, trocando a água no momento da cocção. Desta forma, o teor de [fitatos](#) e oxalatos é reduzido no alimento.

Alergias e intolerâncias

Crianças com síndrome de Down são menos acometidas por alergias em virtude das alterações do sistema imune. Quando surgem, as mais comuns estão associadas ao consumo de leite de vaca, ovo, frutas secas e peixes, principalmente quando introduzidos na dieta precocemente. Além da observação de sintomas como urticária, vômito, diarreia, dermatite atópica e anafilaxia, alguns exames podem ser realizados para a comprovação da alergia:

- Exames cutâneos (*prick test*);
- Exames de função respiratória, nasal ou bronquial;
- Exames de laboratório (eosinófilos, IgE).

As intolerâncias parecem ser mais comuns do que as alergias alimentares. A intolerância permanente ao glúten (doença celíaca), por exemplo, acomete entre 5 e 12% dos indivíduos com síndrome de Down²⁴. O tratamento envolve a exclusão completa de todos os alimentos que contenham glúten (trigo, centeio, cevada, aveia, malte, suas farinhas e qualquer alimento feito com estes cereais). A intolerância à lactose também é comum em pessoas com SD. Opções de tratamento incluem a exclusão dos laticínios da dieta, o uso de laticínios pobres em lactose, a suplementação de probióticos que contribuam para o aumento da lactase intestinal ou a reposição da enzima lactase.

Nistagmo

As oscilações rítmicas e repetitivas de um ou ambos os olhos, em algumas ou todas as posições de mirada, dificulta o processo de focagem de imagens. O [nistagmo](#) é um achado frequente na síndrome de Down e pode ser identificado em idade precoce. Geralmente é causado por um funcionamento anormal de alguma parte do cérebro como o [corpo caloso](#). Carências nutricionais também estão implicadas no desenvolvimento do nistagmo. Desta forma, especial cuidado deve ser dado à vitamina B12, tiamina (B1) e [ômega-3](#).

Constipação

Boa parte dos bebês com síndrome de Down tem constipação intestinal em decorrência da hipotonia geral dos músculos e/ou hipotireoidismo. A frequência normal das evacuações depende de variações individuais e da idade. O tempo de trânsito intestinal aumenta progressivamente, passando de aproximadamente 6 horas no lactente pequeno a cerca de dezesseis horas aos 2 anos de idade e 26 horas dos 3 aos 13 anos.

A prisão de ventre pode ser funcional, isto é, sem causas orgânicas ou defeitos anatômicos. Cerca de 90% das prisões de ventre são funcionais. A partir dos 6 meses de vida, a constipação é agravada quando há oferta limitada de fibras ou líquidos. As manifestações clínicas mais comuns da prisão de ventre são o ressecamento das fezes, a dificuldade e diminuição de frequência das evacuações.

Alimentos mais constipantes (arroz branco, macarrão, biscoitos, bolos e pães feitos com farinha branca devem ser evitados). Alimentos ricos em fibras (cereais integrais, frutas, verduras e leguminosas) devem ser ofertados em vários horários. Dietas pobres em gorduras também são constipantes. Inclua na alimentação fontes adequadas nutricionalmente como abacate, óleo de coco e azeite de oliva. Por fim, destaca-se que o desequilíbrio da microbiota intestinal também pode ser causa de constipação. Neste caso, o tratamento com probióticos e glutamina é recomendado.

Leucemia

Na SD, o microRNA-155, localizado no cromossomo 21, está excessivamente expresso. Esta molécula tem como função silenciar determinados genes. Desta forma, certas proteínas não são produzidas. Com a expressão excessiva do microRNA o risco de [linfomas](#) e [leucemia](#) aumenta nas crianças¹⁴⁵. Drogas [glicocorticóides](#) e [dexametasona](#) vêm sendo utilizados na tentativa de reduzir a expressão do microRNA155. Contudo, em virtude de seus efeitos colaterais, outras estratégias vem sendo investigadas. Destaca-se, neste sentido a suplementação de [resveratrol](#), [curcumina](#), [colina](#), [flavonóides](#), [vitamina D](#) e [vitamina E](#). Porém, os estudos nesta área são recentes, tendo sido realizados principalmente em camundongos.

Este assunto é abordado no vídeo a seguir. Basta clicar:



Figura 2 - Vídeo Farmacotécnica (Leucemia e SD)

Adolescência

O cuidado da saúde do adolescente com SD deve estar focado na alimentação de um estilo de vida saudável (alimentação, higiene do sono e prática de exercícios). O Estatuto da Criança e do Adolescente²⁵ considera a fase da adolescência aquela compreendida entre os 11 e 18 anos. É caracterizada por mudanças biológicas, psicológicas e sociais. No início da adolescência (puberdade) começam a aparecer as primeiras mudanças corporais. O adolescente com SD pode passar pelas mudanças características da fase com idade cronológica mais tardia²⁶.

O estirão do crescimento costuma ser menos vigoroso. Alguns fatores explicam o menor crescimento, como a deficiência do fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), a carência de zinco, problemas cardíacos, obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, doença celíaca ou intolerância ao glúten, hipotireoidismo e alimentação inadequada. Por outro lado, o ganho de peso está aumentado, favorecendo o sobrepeso e a obesidade²⁷.

Excesso de peso

Indivíduos com SD apresentam um gasto energético em repouso 10 a 15% mais baixo²⁸. O menor gasto energético aumenta o risco de desenvolvimento de

sobrepeso e obesidade. Outros fatores para o ganho de peso são o hipotireoidismo¹³, a inatividade física e a ingestão calórica excessiva.

A glândula tireóide é responsável pela produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), que regulam o metabolismo, processos químicos e físicos no organismo. Tanto a doença de Graves quanto a tireoidite de Hashimoto são mais comuns neste grupo, pela desregulação do sistema imune. Estima-se que entre 30 e 40% das pessoas com síndrome de Down desenvolvam hipotireoidismo ao longo da vida.

A superexpressão do gene DYRK1A no cromossomo 21 é um dos fatores predisponentes do hipotireoidismo. Este gene é importante na regulação da proliferação celular e no desenvolvimento do cérebro. Existem também pelo menos 10 genes localizados no cromossomo 21, que são responsáveis pela regulação do sistema imune. O mais importante é o FOXP3 e sua desregulação está associada às doenças autoimunes. O gene AIRE está, por sua vez, pouco expresso na síndrome de Down, o que aumenta o risco de problemas autoimunes relacionados à tireóide²⁹, como a tireoidite de Hashimoto.

Outras causas gerais do hipotireoidismo incluem a redução do tecido tireoidiano por tratamento com iodo radioativo ou por cirurgia, deficiência de iodo, zinco ou selênio, doença de Graves, uso de determinados medicamentos (carbonato de lítio, amiodarona, propiltiouracil e metimazol), erros inatos da síntese de hormônios tireoidianos, deficiências hipofisárias e hipotalâmicas, resistência periférica aos hormônios tireoidianos e doenças congênitas.

O funcionamento da tireóide também é muito afetado por intoxicação por metais pesados (alumínio, chumbo, mercúrio, arsênico, cádmio), pelo glúten, soja, além dos glicosinolatos e isotiocianatos das brássicas, os quais podem impedir o

uso do iodo pela glândula, principalmente se este mineral estiver sendo consumido em baixas quantidades³⁰.

O hipotireoidismo pode se desenvolver em qualquer fase da vida trazendo consigo sintomas como cansaço, intolerância ao frio, pele seca, áspera ou fria, prisão de ventre, sonolência, apatia, aumento de peso e rouquidão na voz. O diagnóstico definitivo vem com a análise periódica dos níveis sanguíneos dos hormônios T3, T4 e TSH.

Comprovado o diagnóstico, o tratamento mais comum baseia-se na reposição hormonal de tiroxina (T4) durante toda a vida. É sabido que a reposição artificial de T4 suprime a hipótese, glândula do cérebro responsável pela produção do hormônio tireoestimulante (TSH). Com menor estimulação a tireóide reduz a produção de outros hormônios, como a calcitonina (que previne a perda óssea), a monoiodotirosina (T1), a diiodotirosina (T2) e triiodotironina (T3). Apesar de T1 e T2 serem menos ativos também possuem importância biológica³¹. Além de iodo, a produção da forma mais ativa do hormônio da tireóide (T3) a partir de T4 é dependente de zinco e selênio.

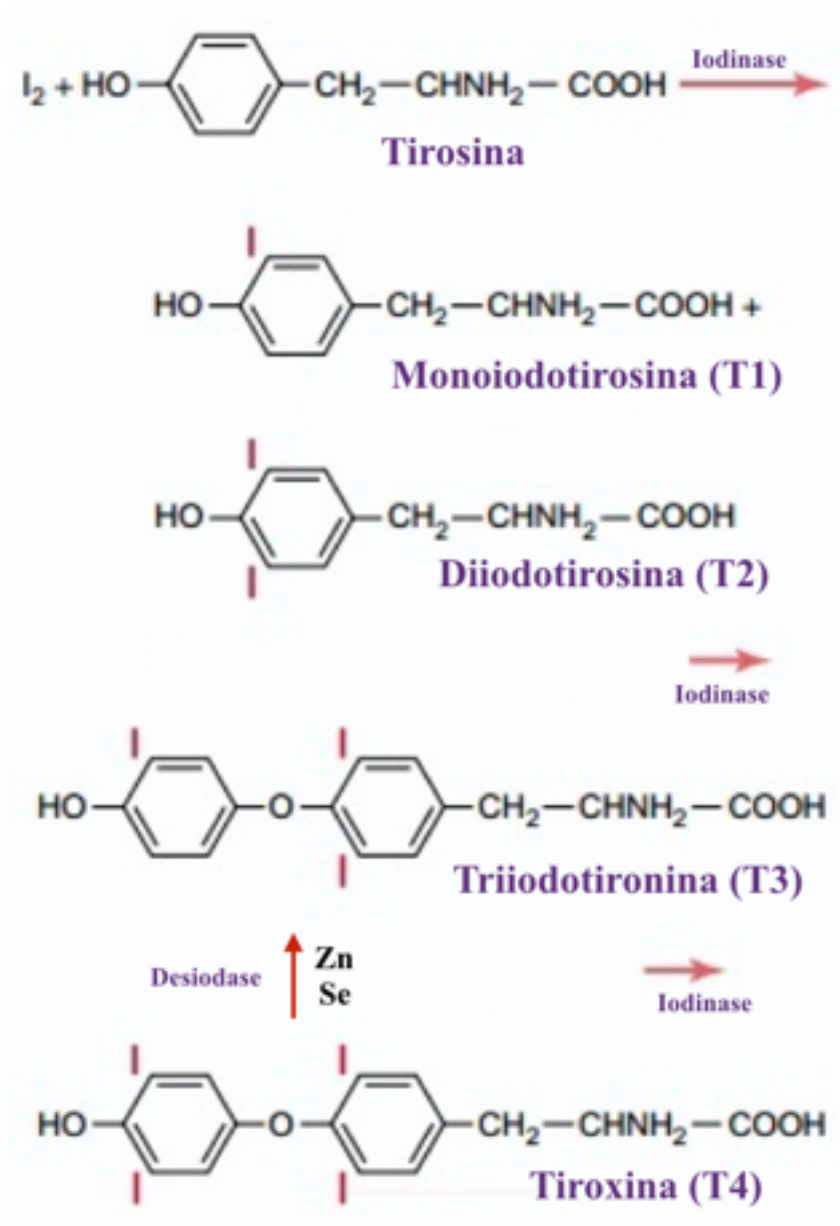


Figura 2 - Hormônios da tiróide

O ganho de peso em pessoas com síndrome de Down também pode se dar pela ingestão excessiva de alimentos. Esta é comum quando há maior fartura de alimentos hipercalóricos. O apetite aumentado também é relatado na literatura, seja porque o indivíduo encontra-se entediado, seja pela ativação de hormônios

relacionados à compulsão³², pela ativação de regiões gustatórias do cérebro, as quais levam ao vício por certos alimentos³³. A hipoglicemia de rebote³⁴, que ocorre após o consumo de carboidratos simples, como alimentos açucarados é outra causa da compulsão. Neste caso, a redução no consumo de alimentos com alto índice glicêmico é fundamental.

Assim como ocorre no restante da população, adolescentes com síndrome de Down e excesso de peso possuem maiores concentrações plasmáticas de glicose e resistência à insulina³⁵. Refeições com baixo índice glicêmico e suplementos que contribuam para o controle da glicemia são estratégias indicadas, já que a resistência à insulina possui associação com o desenvolvimento do Alzheimer e demência^{36, 37}.

Esse assunto será tratado no capítulo sobre [alimentação](#). De qualquer forma, um aspecto já deve ser destacado: o sucesso na prevenção e tratamento do excesso de peso é altamente dependente do suporte familiar³⁸, que deve aderir igualmente à uma alimentação saudável e balanceada.

A pele do adolescente

Problemas de pele são comuns na adolescência e no caso de indivíduos com SD alguns pontos devem ser levados em consideração. A atopia, uma doença inflamatória da pele, associada a coceira intensa e à xerose (secura da pele) recebe destaque. Está presente em quase 50% a 55% das pessoas com síndrome de Down. Evitar lavar a pele com água quente ou excesso de sabão, realizar a hidratação com

loção hidratante, aumentar o consumo hídrico (35 ml/kg/dia) são estratégias consagradas. A lubrificação da pele também depende da ingestão adequada de ácidos graxos do tipo ômega-3, 6 e 9.

A dieta costuma ser mais deficiente nos ácidos graxos ômega 3 e 9. Os ácidos graxos ômega-3 estão especialmente presentes em peixes de água salgada. Os ácidos graxos ômega-9 nas castanhas, azeite, açaí e abacate. No Brasil, o consumo de pescados é baixo³⁹. Desta forma, indica-se a suplementação de ômega-3.



Ômega 3 SUPRA NAIK

- Ação anti-inflamatória
- Reduz o risco de obesidade
- Equilibra a proporção da ingestão lipídica
- Protege o coração
- Regula o metabolismo de lipídios
- Contem em cada cápsulas:
 - 550 mg de ômega 3, sendo 330 mg de EPA e 220 mg de DHA
 - Livre de mercúrio e chumbo

Figura 3 - Exemplo de suplementação de Ômega-3

A acne é observada nas consultas médicas de 22,8% dos adolescentes com SD. Dietas ricas em glúten⁴⁰, com alto índice glicêmico⁴¹, ricas em laticínios e gorduras inflamatórias⁴², pobres em vitamina A, carotenóides e vitamina D⁴³

podem agravar o problema. A [disbiose intestinal](#) também está ligada à inflamação e aos aparecimento da acne⁴⁴.

Tabela 2 - Sugestão de suplemento probiótico Anti-Acne:

<i>Lactobacillus johnsonii</i>	2 Bilhões de UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	2 Bilhões de UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	2 Bilhões de UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	2 Bilhões de UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2 Bilhões de UFC
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	2 Bilhões de UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2 Bilhões de UFC
Excipiente Flavorizado qsp	1 jujuba

Mande 30 unidades

Posologia: Administrar 1 dose, 1 a 2 x ao dia.

Indicação: manutenção da barreira intestinal em pessoas suscetíveis à acne vulgar. Interrupção da cascata inflamatória iniciada no intestino, capaz de aumentar a probabilidade de excesso de produção de sebo gerando aumento das lesões inflamatórias.

A dieta rica em açúcar, laticínios e alimentos industrializados aumenta a atividade do mTORC1 (localizado no citoplasma, nos lisossomos ou no núcleo da célula). Ao ser ativado, o mTORC1 aumenta a inflamação, a acne⁴⁵, o risco de

ganho de peso, de resistência à insulina⁴⁶ e de doenças autoimunes, como a psoríase⁴⁷.

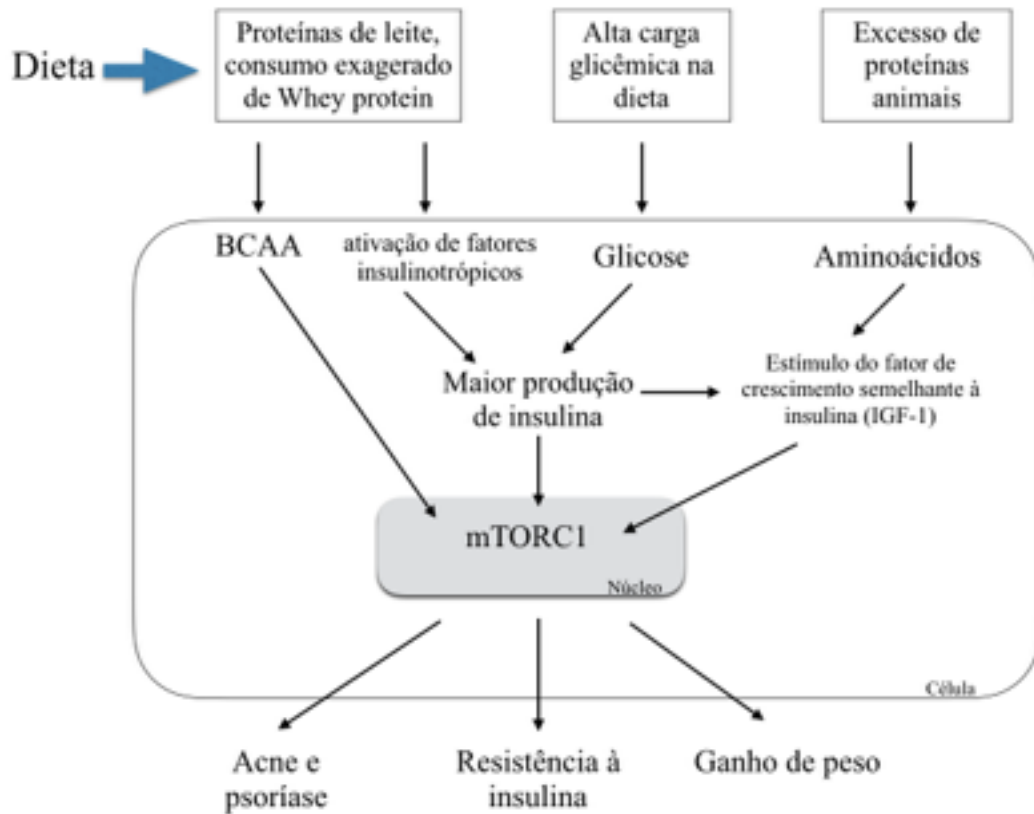


Figura 4 - Ativação do mTORC1 e suas consequências

Legenda:

- BCAA - Branched Chain Aminoacids (Aminoácidos de cadeia ramificada: leucina, isoleucina e valina)

- mTORC1 - mammalian target of rapamycin complex 1 (Complexo 1 do alvo mamário da rapamicina): complexo proteico que atua como um sensor das condições intracelulares e controla a síntese de proteínas

A psoríase e as infecções fúngicas podem aparecer em adolescentes com SD, causando problemas emocionais, relacionados à vergonha⁴⁸, além de aumentar o risco de síndrome metabólica⁴⁹. O tratamento nutricional inclui a suplementação de probióticos e ômega-3⁵⁰, os quais modulam o sistema imune e contribuem para a redução dos sintomas. Uma dieta antiinflamatória é preconizada.

O baixo consumo de ácidos graxos monoinsaturados, presentes no abacate e açaí agravam a psoríase⁵¹, assim como o baixo consumo de frutas, castanhas e frutos do mar e alto consumo de carne vermelha⁵². A exclusão do álcool⁵³, do açúcar e alimentos de alto índice glicêmico também é importante para a melhoria do quadro⁵⁴.

Depressão

A puberdade e a adolescência também podem ser acompanhadas de crise da imagem, instabilidade emocional, rebeldia e insegurança. Há o risco de surgimento de quadros depressivos principalmente se houver dificuldade de assimilação da crise de identidade, quando há tomada de consciência da síndrome ou quando ocorrem problemas de socialização com outros adolescentes.

Piora da memória, lentidão, isolamento, alterações do apetite ou sono, aumento de silóquios (monólogo, falar sozinho), passividade e choro podem ser sinais de depressão. Na vigência destes sintomas, problemas físicos, como hipotireoidismo e diabetes devem ser investigados e descartados²⁶. Além do acompanhamento psiquiátrico e psicológico, o apoio familiar, a atividade física e as terapias complementares (como música, acupuntura e massagem) são coadjuvantes importantes no tratamento do paciente deprimido.

Além disso, uma alimentação capaz de modular a produção de neurotransmissores relacionados ao prazer e ao bem estar faz-se necessária, já que estudos mostram uma redução na produção de ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina na SD⁵⁵. A produção destes e outros neurotransmissores depende da disponibilidade de vários nutrientes, como dos aminoácidos triptofano, tirosina, metionina e glutamina, das vitaminas B5, B6, B9 e B12 e dos minerais magnésio e zinco (Figura 5). Desta forma, carências nutricionais aumentam o risco de depressão.

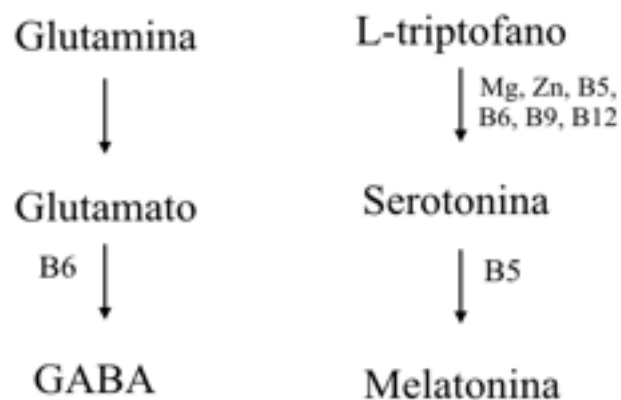


Figura 5 - A produção de neurotransmissores depende da disponibilidade de nutrientes

Banana, feijão e grão de bico são ótimas fontes de triptofano, aminoácido precursor da serotonina e da melatonina (Figura 5). A glutamina é sintetizada em nosso organismo, a partir dos aminoácidos ácido glutâmico, valina e leucina, presentes em carnes, aves, peixes, leguminosas e quinoa. A glutamina é um nutriente energético importante para o intestino, rins e sistema imune. Infecções constantes em crianças com síndrome de Down depletam a glutamina circulante, reduzindo a produção de GABA. A suplementação de glutamina é benéfica neste caso, aumentando a produção do antioxidante glutathione, fortalecendo o sistema imune, reparando o intestino e reduzindo a translocação bacteriana⁵⁶.

O ácido graxo docosaexanóico (DHA), encontrado em óleos de peixes também tem um papel fundamental no cérebro influenciando a condução de impulsos nervosos. A suplementação deste ácido graxo melhora o humor e reduz a inflamação no cérebro⁵⁷. Voltaremos a este assunto nos capítulos sobre o [envelhecimento](#) e sobre a [suplementação](#).



Krill é um crustáceo rico em Ômega 3 ligado a fosfolípidos (principalmente colina) e rico em astaxantina. Tais características lhe conferem alta biodisponibilidade do Ômega 3 em nível cerebral além de capacidade antioxidante protetora.

Cada porção (2 cápsulas) contém:

- 150 mg de EPA
- 90 mg de DHA
- 1 mg de Astaxantina
- 56 mg de Colina

Figura 6 - Exemplo de suplemento de Óleo de Krill

Disfunção mitocondrial

A incapacidade das mitocôndrias em gerar e manter níveis adequados de energia para as células é descrita na síndrome de Down. A [disfunção mitocondrial](#) aumenta a degeneração de neurônios. Na SD observa-se ainda maior dificuldade de reparo do DNA mitocondrial em decorrência do estresse oxidativo aumentado.

[Vasca e Valenti \(2015\)](#) publicaram carta na revista científica *Clinical Nutrition* em que relatam a suplementação de Epigallocatequina-3-galato (EGCG) associado a óleo de peixe em adolescente de 13 anos. A suplementação foi adicionada à suco de laranja com vitamina C, por 6 meses. Os autores observaram melhoria na atividade mitocondrial, por meio de marcadores específicos e também melhoria na capacidade do adolescente em desempenhar atividades que requerem concentração. Exames bioquímicos adicionais demonstraram que a suplementação foi segura nas dosagens sugeridas (10 mg/kg para EGCG e 8 mg/kg para Ômega-3).

O tratamento da disfunção mitocondrial é importante uma vez que a mesma vem sendo associada ao desenvolvimento precoce da [doença de Alzheimer](#). O ômega-3 pode ser suplementado durante a gestação e lactação, conforme a necessidade e consumo materno. Após o desmame o ômega-3 pode ser administrado a bebês. Contudo, caso exista previsão de agendamento de qualquer procedimento cirúrgico o suplemento não deverá ser utilizado já que aumenta a ocorrência de hemorragias.

O chá verde é a maior fonte de EGCG. Contudo, em virtude de seu alto teor de cafeína, a bebida não deve ser administrado a bebês e crianças pequena, nem a indivíduos com arritmias ou dificuldades para dormir. Em menores quantidades, o EGCG está presente na casca das maçãs, ameixas e cebolas.

Adultos e envelhecimento

O cuidado com a saúde do adulto e do idoso com SD inclui a manutenção de um estilo de vida saudável, o aumento da autonomia para as atividades de vida diária e do auto-cuidado e a prevenção de doenças. Estudos destacam diferentes alterações no processo de envelhecimento de indivíduos com SD comparados com a população em geral. Estas alterações incluem, dentre outras, a senescência precoce de eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue), do sistema imune e a deficiência imunitária⁵⁸.

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de radicais de oxigênio, nitrogênio e seus metabólitos de um lado, e a habilidade do organismo eliminar as ações tóxicas dos mesmos, de outro lado⁵⁹.



Figura 7 - Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é parte importante das alterações degenerativas observadas em indivíduos com Síndrome de Down⁶⁰. Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) são átomos, íons ou moléculas que contêm oxigênio com um elétron não pareado em sua órbita externa. Os EROs são formados constantemente no organismo, sendo importantes para a imunidade e destruição de microorganismos invasores. Contudo, o estresse oxidativo, ou excesso de EROs é deletério pois favorece a oxidação de lipídios nas membranas celulares, a alteração de proteínas e ativação da morte celular⁶¹.

Uma das causas do excesso oxidativo aumentado na SD parece ser a disfunção mitocondrial^{62, 63}. Um déficit no sistema enzimático mitocondrial compromete a atividade de enzimas do complexo I, ATP sintase e adenilato quinase^{64, 65}, o que

eleva a geração de espécies reativas de oxigênio, como o radical superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila.

Para minimizar o estresse oxidativo uma série de antioxidantes entram em ação, tanto os provenientes da dieta (vitaminas A, E e C, carotenoides, flavonoides, zinco, selênio, manganês, magnésio, vitamina B2 e aminoácidos sulfurados), quanto os produzidos no corpo, como a superóxido dismutase (SOD), a glutathione peroxidase (GPx), a catalase e a glutathione (GSH). A SOD mitocondrial é manganês dependente, SOD citoplasmática é zinco dependente⁶⁶, catalase é ferro dependente e glutathione peroxidase é selênio dependente.

A glutathione (GSH) é o principal antioxidante do corpo. Sua produção depende da disponibilidade dos aminoácidos glutamina, cisteína e glicina. Seu funcionamento depende ainda da ação das enzimas glutathione peroxidase (GPx) e da GR - glutathione redutase (Figura 8).

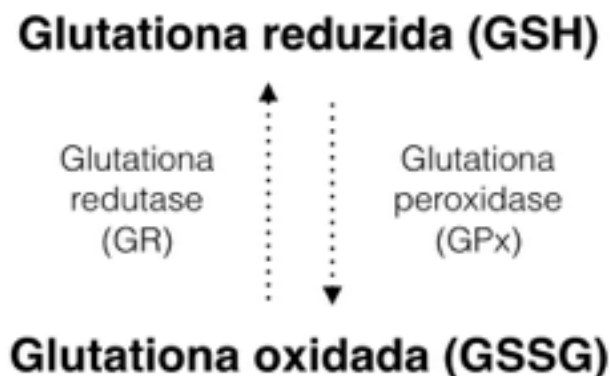


Figura 8 - O sistema Glutathione

As concentrações plasmáticas de GSH estão diminuídas na SD, aumentando o estresse oxidativo. A expressão aumentada de alguns genes localizados no cromossomo 21 faz com que determinados substratos, como aminoácidos, sejam

exageradamente consumidos⁶⁷. Um dos motivos para o maior estresse oxidativo é que uma das enzimas antioxidantes mais importantes, a Cu, Zn-superóxido dismutase -1 (SOD-1), localizada no cromossomo 21, (região 21q22) está superexpressa em até 50%⁶³ em células como eritrócitos, leucócitos, plaquetas e fibroblastos. Isso proporciona um quadro de agressão endógena constante, dada a aceleração da formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e pelo desequilíbrio entre a atividade da SOD-1 e glutathione peroxidase.

Quando SOD aumenta há uma produção elevada de H_2O_2 , que se não for eliminado gera danos ao DNA, fraqueza e atrofia muscular⁶⁸, degeneração de neurônios⁶⁰, envelhecimento precoce, disfunção mitocondrial, modificações bioquímicas e risco aumentado de Alzheimer⁶⁹, em idades precoces⁷⁰. Todos os resíduos de aminoácidos podem ser atacados por espécies reativas de oxigênio, mas resíduos de metionina e cisteína são particularmente sensíveis.

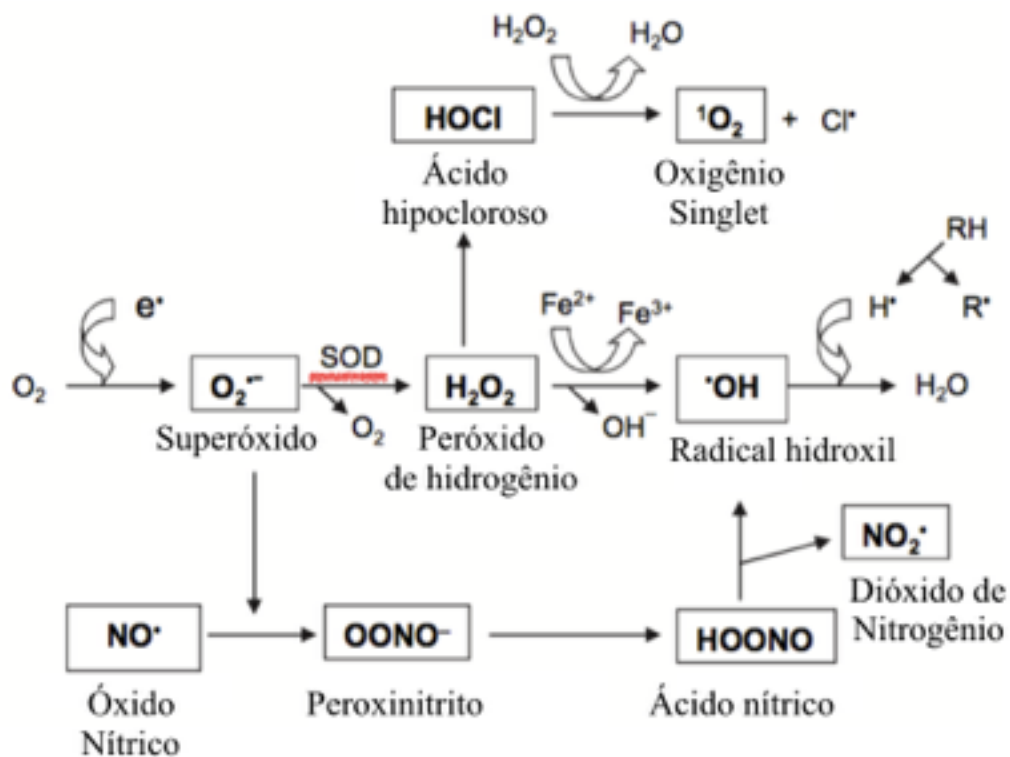


Figura 9- Estresse oxidativo

Glutationa peroxidase (GPx) e catalase (CAT) convertem H_2O_2 em água, neutralizando-o. Desta forma, a deficiência de ferro e selênio é perigosa pois limitará a produção destes dois importantes antioxidante endógenos.

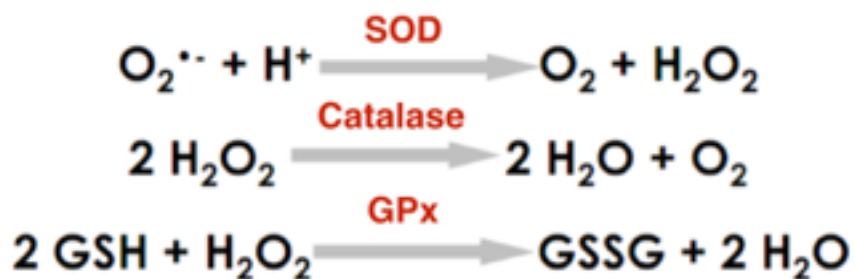


Figura 10 - Atuação das enzimas antioxidantes

Polifenóis antioxidantes são também efetivos em neutralizar o peróxido de hidrogênio. Sucos de frutas e verduras ricos em polifenóis parecem uma boa alternativa para retardar a progressão do Alzheimer⁷¹. Um exemplo é o suco de romã⁷², que reduz o dano oxidativo⁷³, inibe citocinas inflamatórias, aumenta a produção de energia⁷⁴ e parece melhorar memória, aprendizagem e função motora e reduzir a ansiedade⁷⁵. Outro exemplo é a epigallocatequina-3-galato do chá verde, que consegue restaurar a capacidade fosforilativa das mitocôndrias⁷⁶.

O envelhecimento do cérebro

Pessoas com síndrome de Down possuem um maior risco de desenvolvimento de Alzheimer⁷⁷. Antes dos 40 anos menos de 5% dos indivíduos com SD apresentam Alzheimer⁷⁸, aumentando para 5 a 15% até os 49 anos, para mais de 30% até os 59 anos⁷⁹ e para 65 a 80% dos sexagenários⁸⁰. Outros estudos sugerem taxas ainda maiores. Pesquisas nessa área vêm sendo intensificadas, na tentativa de reduzir as complicações relacionadas à demência, incluindo a mortalidade⁸¹.

O cérebro de indivíduos com doença de Alzheimer é caracterizado por atrofia do córtex, causada pela degeneração de axônios e encolhimento de dendritos nos neurônios⁸². Caracteriza-se também por inflamação crônica do cérebro^{83, 84}, devido à ativação da astroglia e macroglia⁸⁵. A condição contribui para a perda de

funções mentais superiores, alterações progressivas de humor e comportamento, perda da memória, desorientação e dificuldade para falar.

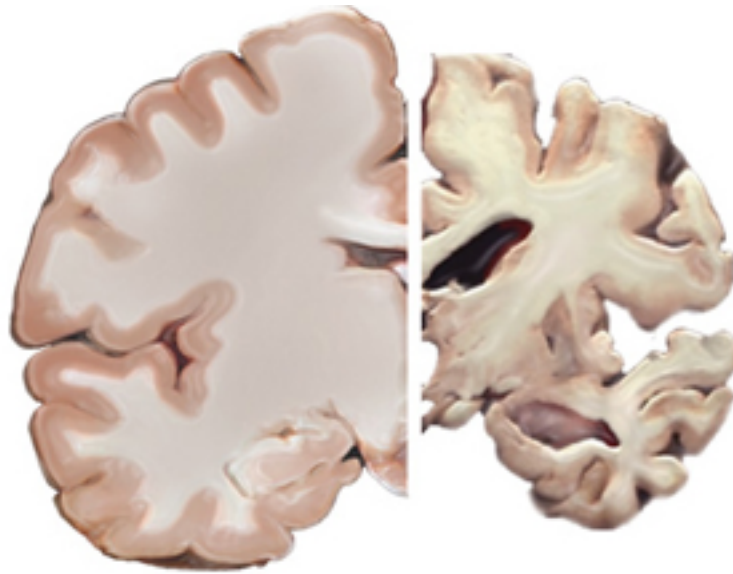


Figura 11 - Atrofia Cerebral

A alta prevalência de Alzheimer nos portadores da síndrome de Down é atribuída à expressão excessiva de determinados genes localizados no cromossomo 21. Tais genes codificam a produção de proteínas como a precursora amilóide (APP) e a calcineurina. Estudos avançam, por exemplo, no estudo do gene e da proteína DSCR-1, localizada na região crítica do cromossomo 21. Esta proteína é expressa preferencialmente no cérebro, no coração e nos músculos, justamente as áreas mais afetadas na síndrome.

A DSCR-1 diminui a ação da enzima calcineurina, reduzindo o risco de tumores sólidos⁸⁶. Por outro lado, aumenta-se o risco de Alzheimer já que a calcineurina é responsável pela fosforilação da proteína Tau, que se acumula hiperfosforilada nos pacientes com Alzheimer, contribuindo para a progressão da doença.

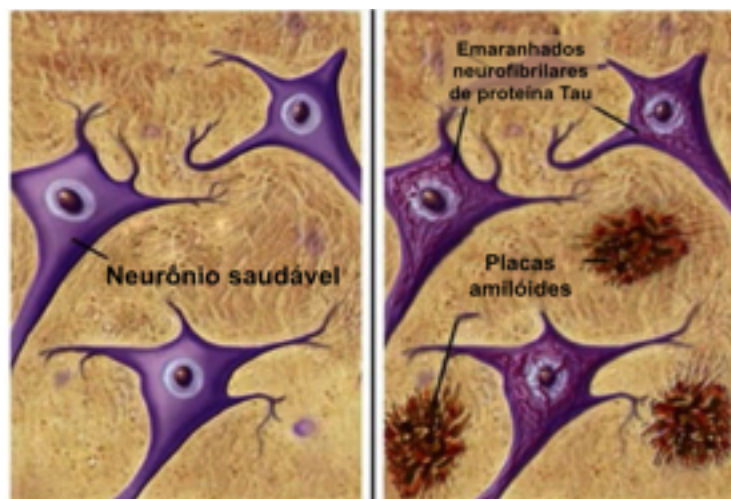


Figura 12 - O sistema nervoso saudável e no Alzheimer

O amilóide das placas senis é constituído pela proteína beta(β A). Esta é um fragmento de uma proteína maior, a Proteína Precursora de Amilóide (APP), que atravessa a membrana celular, e é codificada no cromossomo 21. A maior produção da proteína precursora por expressão excessiva do gene possa causar as lesões em vários tecidos. A APP se expressa em várias células e tecidos do organismo, incluindo neurônios, células musculares lisas da parede vascular e plaquetas. No cérebro, β A presentes nas placas senis interagem com uma grande variedade de receptores e fosfolipídios presentes na superfície celular, como também formam canais iônicos na membrana celular, comprometendo sua integridade⁸⁷.

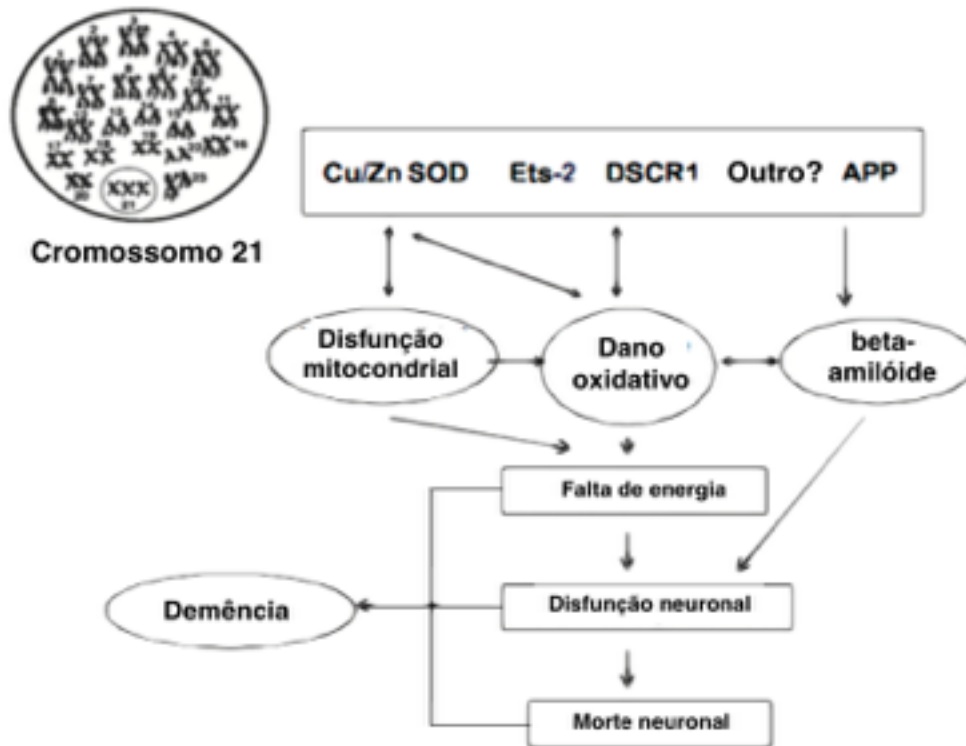


Figura 13 - SD e demência⁵⁹

A elevação do cálcio intracelular pode levar o neurônio à morte, por potencializar vias apoptóticas induzidas por lesão do DNA, fenômeno presente no envelhecimento e no Alzheimer. O cálcio intracelular também induz a liberação de citocromo c e aumento na produção de radicais livres⁸⁸. O efeito do envelhecimento sobre o DNA pode apresentar maior relevância em neurônios comparados a outras células, pois os mecanismos de reparo são menos eficientes que os presentes em células submetidas à mitose.

Os custos financeiros, emocionais e familiares na doença de Alzheimer são grandes e aumentam na ausência de uma terapêutica que retarde a progressão da mesma. Grande parte dos estudos focam hoje na neutralização dos radicais livres e

na redução da inflamação cerebral com o intuito de se evitar a morte celular e a demência. As pesquisas também mostram que a resistência à insulina e a hiperglicemia aumentam o risco de desenvolvimento de demência.

Tais alterações também podem perturbar o delicado equilíbrio entre GABA e Glutamato. Aproximadamente 90% dos neurônios do hipocampo são neurotransmissores excitatórios glutamatérgicos enquanto os 10% restantes são inibitórios, sendo a maioria GABAérgicos⁸⁹. Uma hipótese é que o aumento do estresse oxidativo leva a um aumento da excitação glutamatérgica, a qual contribui para as perdas observadas na doença de Alzheimer⁹⁰. Tanto na doença de Down quanto no Alzheimer é observado um aumento das convulsões, da hiperatividade, do déficit de atenção, memória e aprendizagem, sugerindo um desequilíbrio entre GABA (diminuído) e glutamato (aumentado). O envelhecimento também pode danificar receptores para GABA⁹¹, aumentando a necessidade de suplementação deste transmissor em quantidades maiores do que as usuais.

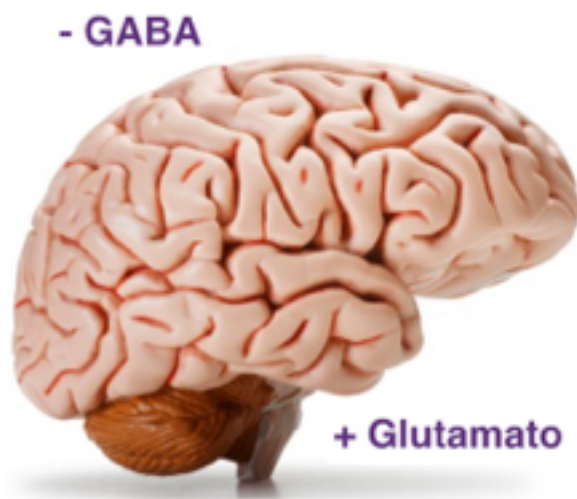


Figura 14 - O desequilíbrio dos neurotransmissores no Alzheimer

Como não existem evidências significativas de que a suplementação de GABA permita que o ácido gama-aminobutírico atravesse a barreira remato-encefálica, uma forma de aumentar a concentração do neurotransmissor em nível central é suplementando seus precursores e coadjuvantes para a formação *in situ*. Um cofator da enzima glutamato descarboxilase, responsável pela descarboxilação do glutamato é o piridoxal fosfato (forma ativa da vitamina B6). O aporte adequado deste nutriente é fundamental para o correto funcionamento da enzima. Além disso precursores importantes de GABA incluem taurina, glutamina e teanina.

A suplementação de L-teanina, aminoácido do chá verde é eficiente para aumentar os níveis de GABA no cérebro⁹². Ademais, suplementos de L-teanina também protegem o cérebro contra compostos tóxicos, como o alumínio⁹³.

A L-teanina também pode ser consumida por meio de bebidas como chás e sucos antioxidantes de fácil administração e capazes de reduzir a inflamação no cérebro. [Rubio-Perez e colaboradores \(2015\)](#)⁹⁴ administraram bebida com extratos de chá verde e maçã para pacientes com Alzheimer por 8 meses. A bebida continha extrato de *Camellia sinensis* seco com > 98% de polifenóis, > 80% de catequinas, > 80% de epigallocatequina galato e < 40% cafeína, além de extrato de maçã com > 80% de polifenóis, expresso em equivalente de catequina. A partir do 4^o mês de uso observou-se aumento dos antioxidantes glutathione peroxidase e superóxido dismutase, diminuição do estresse oxidativo e redução no aumento de proteínas carboniladas no cérebro.

A disfunção mitocondrial observada no Alzheimer é um dos fatores que aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio⁹⁵. Polifenóis provenientes de plantas, como curcumina, apigenina, quercetina, resveratrol, silimarina, dentre outros inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias nas células do cérebro. Estudos clínicos vem buscando confirmar a ação destes compostos na prevenção e tratamento do Alzheimer⁹⁶.

É o caso de pesquisa divulgada por [Masci e colaboradores \(2015\)](#)⁹⁷. Os autores mostraram em estudo in vitro que sucos de brássicas (repolho, brócolis, couve-flor, couve-de-bruxelas e couve) protegem as células contra a toxicidade do peptídeo beta amilóide. O suco também aumentou os níveis de glutathione e os níveis de RNAm para enzimas antioxidantes. A expectativa é de que a suplementação de polifenóis por períodos prolongados reduza o risco de demência em pessoas com SD e Alzheimer.

A deficiência de folato também está associada ao envelhecimento celular, pois causa disfunção mitocondrial e encurtamento de telômeros⁹⁸.

Para assistir ao vídeo “Envelhecimento na Síndrome de Down” clique [aqui](#) ou na imagem a seguir.



Figura 15 - Vídeo Envelhecimento e SD

Alimentação e suplementação

Este capítulo amplia a discussão sobre alimentação e suplementação na síndrome de Down. A avaliação nutricional é a primeira etapa do processo de cuidado nutricional. A mesma inclui a avaliação antropométrica (medidas do corpo como peso, estatura e diâmetro da cabeça), avaliação clínica (sinais e sintomas), avaliação dietética (consumo alimentar) e avaliação bioquímica (principalmente exames de sangue). Com base nos resultados da avaliação nutricional o tratamento nutricional é proposto.

A literatura mundial é rica em dados que mostram que a dieta de toda a população deve ser variada e rica em alimentos antiinflamatórios e antioxidantes, como frutas, verduras, cereais integrais, oleaginosas (nozes, sementes e castanhas), leguminosas (feijão, ervilha, lentilha, grão de bico) e fontes saudáveis de proteínas, como ovos e peixes. Estes alimentos são ricos em nutrientes importantes para o funcionamento celular e para a prevenção de doenças. Estudos vêm também buscando avaliar a melhoria da capacidade antioxidante de células e enzimas antes e após a suplementação, em uma tentativa de proteger indivíduos com síndrome de Down⁶⁰. E tudo começa no útero.

Alguns substratos são especialmente importantes para os processos de metilação, como o aminoácido metionina e a colina, que atuam como substratos em vias de metilação, co-fatores vitamínicos (B2, B6, B9 e B12) e metabólitos intermediários, tais quais S-adenosil metionina e cisteína. A alimentação

inadequada na gestação, gera carências que aumentam o risco de mudanças epigenéticas sistemáticas na prole⁹⁹.

Nas reações de metilação, um grupamento metil (CH₃) de uma molécula é doado para outra molécula, alterando-a. Clique [aqui](#) para assistir o vídeo sobre os distúrbios de metilação.

Colina

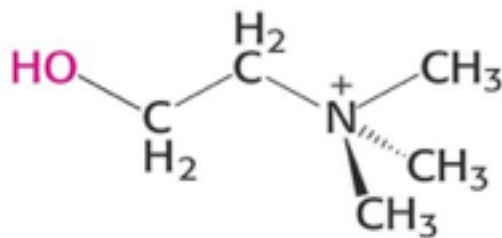


Figura 16 - Colina

A colina é uma molécula composta por três grupos metil (CH₃) ligados a um átomo de nitrogênio. É um nutriente essencial ao organismo, dando origem a várias outras substâncias, como a acetilcolina, a homocisteína, a glutatona e o SAM (S-adenosil-metionina).

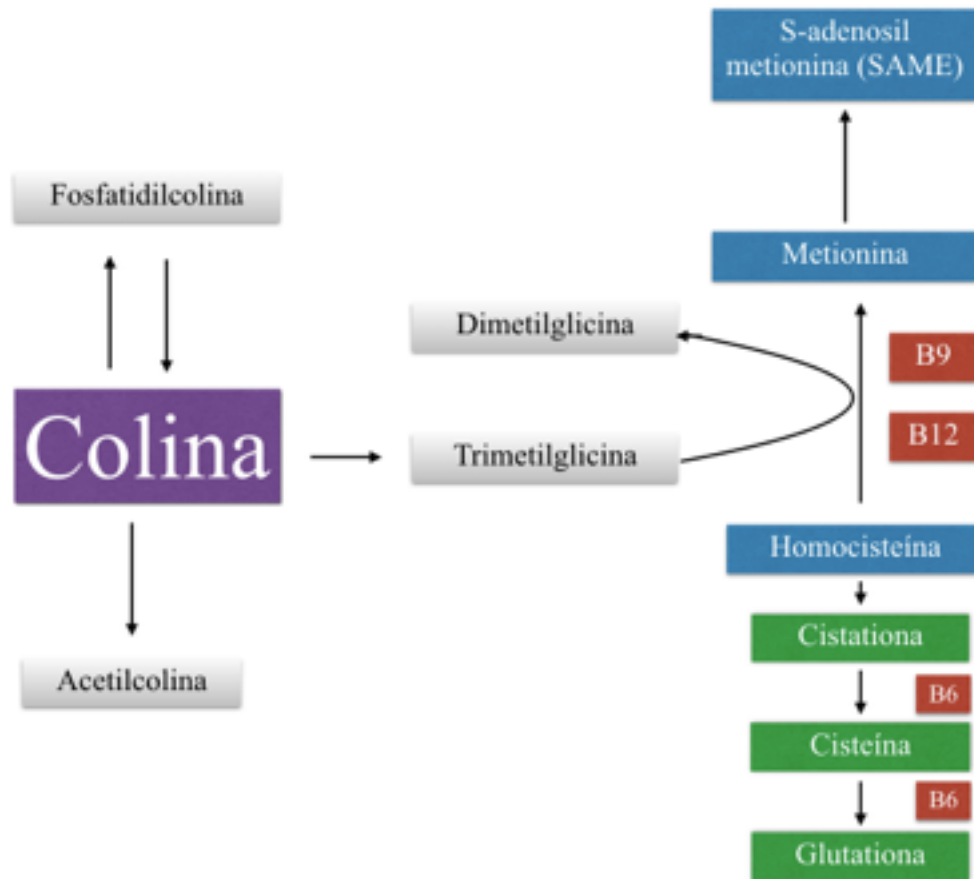


Figura 17 - Metabolismo da colina

As demandas de colina são bastante altas durante o período de desenvolvimento pré-natal. A colina é particularmente importante para a produção de acetilcolina, um neurotransmissor chave na função cerebral, incluindo a regulação da proliferação de neurônios, plasticidade e formação de sinapses (redes de comunicação entre os neurônios). Estudos mostram que a suplementação de colina na gestação de bebês com síndrome de Down faz com que eles tenham melhores scores de atenção e menor agitação ao nascer, melhora da função cognitiva e maior proteção dos neurônios colinérgicos [100](#), [101](#).

Sugere-se que as mães continuem fazendo a suplementação de colina durante o período do aleitamento. A suplementação de colina durante a gestação (450mg/dia) e lactação (550mg/dia), dentro das quantidades recomendadas (Tabela 3) melhora os níveis de atenção, reduz a desorientação espacial¹⁰² e normaliza emoções no conceito com síndrome de down¹⁰³.

Tabela 3 - Recomendação de colina em diferentes estágios da vida

Estágio	Idade	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	125 mg/dia	125 mg/dia	Não foi possível estimar
Bebês	7 a 12	150 mg/dia	150 mg/dia	
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	200 mg/dia	200 mg/dia	1.000 mg/dia
	4 a 8 anos	250 mg/dia	250 mg/dia	1.000 mg/dia
	9 a 13 anos	375 mg/dia	375 mg/dia	2.000 mg/dia
	14 a 18 anos	550 mg/dia	400 mg/dia	3.000 mg/dia
Adultos	19 anos ou mais	550 mg/dia	425 mg/dia	3.500 mg/dia
Gestação	< 18 anos	-	450 mg/dia	3.000 mg/dia
	18 anos ou mais	-	450 mg/dia	3.500 mg/dia
Lactação	< 18 anos	-	550 mg/dia	3.000 mg/dia
	18 anos ou mais	-	550 mg/dia	3.500 mg/dia

Fonte: [IOM, 1988](#)

Na gestação de criança com síndrome de Down, sugere-se que o consumo deve ser aumentado para 480 mg/dia a 930 mg/dia, durante toda a gestação, por meio de suplementação¹⁰⁴ afim de garantir melhor desenvolvimento do bebê ao nascimento. Pesquisadores sugerem que esta suplementação deve ser feita para

todas as mães de crianças com síndrome de Down já que a colina é segura¹² e bem tolerada. Mais estudos acerca da suplementação de quantidades maiores (até a UL - Ingestão máxima tolerada) ainda precisam ser investigadas¹⁰⁵. Quantidades próximas ou acima da UL podem ser perigosas, causando intoxicação do fígado, coceira generalizada e zumbido nos ouvidos¹⁰⁶.

Durante a infância, adolescência e vida adulta recomenda-se a suplementação de colina ou betaína¹⁰², associada à B6, B9 e B12, como medida preventiva. Tais nutrientes contribuem para a metilação da homocisteína em cisteína. Isto é importante uma vez que concentrações aumentadas de homocisteína estão associadas a maior risco cardiovascular e de Alzheimer¹⁰⁷.

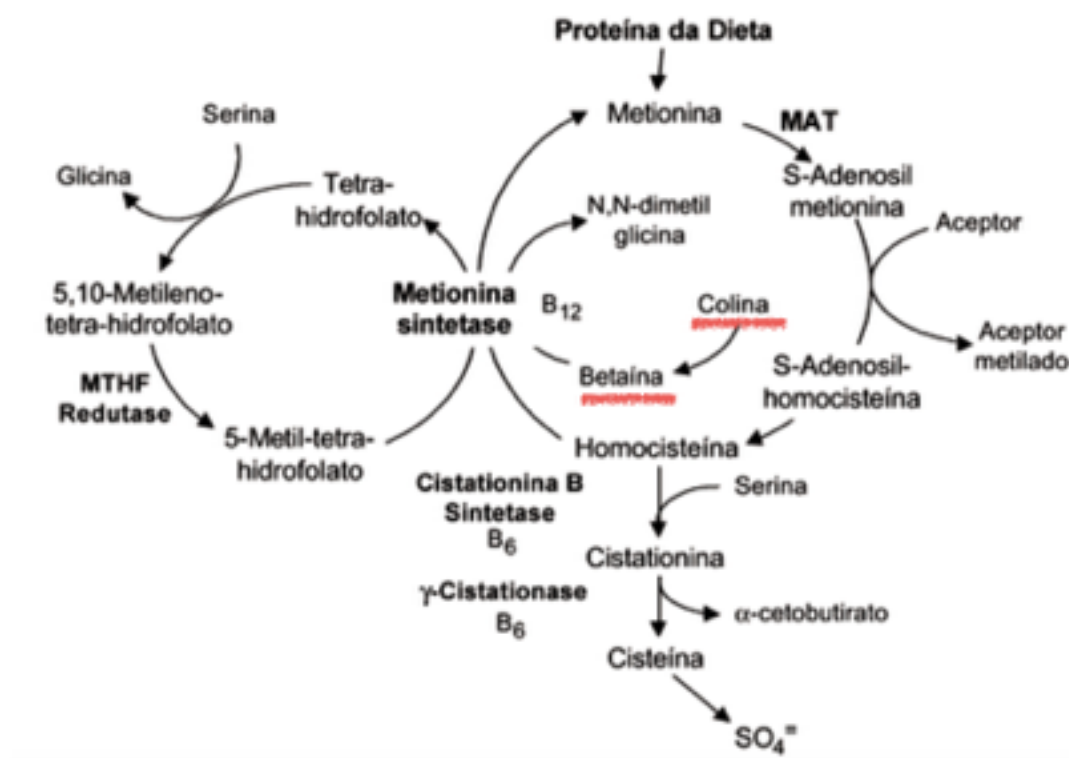


Figura 18 - Esquema da via metabólica da homocisteína¹⁰⁸

A homocisteína pode ser convertida em cisteína (na presença de vitamina B6) ou em metionina (na presença das vitaminas B9, B12 e colina), como mostrado nas figuras 17 e 18.

Na alimentação a colina está presente tanto em alimentos de origem animal, quanto vegetal (Tabela 4). A gema do ovo é a melhor fonte, devendo ser inserida na alimentação, pelo menos três vezes por semana, a partir dos 6 meses de vida.

Tabela 4 - Fontes de colina na dieta

Alimento (100 gramas)	Quantidade de colina (mg)
2 gemas de ovo	682 mg
Whey protein	225 mg
Cogumelo shiitake desidratado	202 mg
Isolado de soja	191 mg
Carne de vaca (corte magro)	114 mg
Tofu	106 mg
Peito de frango	96 mg
Salmão	95 mg

Em adultos, o bitartarato de colina (2 gramas) pode ser diluído em suco de laranja, contribuindo para a melhoria do rendimento visual e motor¹⁰⁹. O acompanhamento nutricional é importante ao longo da vida, já que mudanças epigenéticas acumulam-se com o passar do tempo¹¹⁰. Sinais e sintomas associados à carência destes nutrientes devem ser investigados (Tabela 5) e a homocisteína deve ser dosada anualmente.

Tabela 5 - Sinais e sintomas associadas à carência de vitaminas do complexo B

Carência de:	Sinais e sintomas comuns
Vitamina B6 (Piridoxina)	Queda de cabelos, retardo do crescimento, depressão, acne, anemia, convulsão, irritabilidade, nervosismo, enjôos na gravidez, artrite, intolerância à glicose
Vitamina B9 (Ácido fólico)	Retardo do crescimento, anemia megaloblástica, displasia cervical, hiperhomocisteinemia. Nas gestação aumenta o risco de mal formação da medula espinhal.
Vitamina B12 (Cobalamina)	Depressão, anemia macrocítica, psicose, degeneração da medula espinhal, hipocloridria, aumento da homocisteína, palidez, dificuldade de concentração, falta de ar, formigamento de mãos e pés
Colina	Retardo do crescimento, insuficiência hepática, intolerância à gorduras, hipertensão arterial, aumento da homocisteína

Vitamina B9 - Folato ou ácido fólico

Folato é o termo genérico para uma família de compostos, pertencentes ao grupo das vitaminas do complexo B. Tais vitaminas atuam como co-fatores de enzimas que atuam em reações de transferência de carbono. As principais co-enzimas desta família são derivadas da forma reduzida do 5,6,7,8-tetraidrofolato (THF). A forma biologicamente ativa 5-metil-THF (ou 5MTF) participa na metilação da homocisteína em metionina (Figura 13).

Mulheres com polimorfismos que dificultem o metabolismo do folato possuem maior risco de gerar bebês com SD^{6, 111, 112}. É possível que até 60% das crianças com trissomia do 21 possuem mães com alguma mutação que resulta na eficiência reduzida de alguma enzima¹¹³. Um exemplo é o polimorfismo (variação) do gene

metiltransferase 3B (DNMT3B), fundamental para o metabolismo do folato. Desta forma, devem receber antes e durante a gestação suplementação na forma ativa da vitamina (5-metil-THF) ou de ácido folínico, que é mais disponível que o ácido fólico.

Grande parte da metionina é convertida em S-adenosilmetionina (SAME), um doador universal de grupos metil para DNA, RNA, hormônios, neurotransmissores, lipídios de membranas e proteínas¹¹⁴. Desta forma, a falta de folato pode dificultar a síntese de compostos cruciais à saúde (Figura 11). As recomendações¹⁰⁶ para folato são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6 - Recomendação de folato em diferentes estágios da vida

Estágio	Idade	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	65 mcg/dia	65 mcg/dia	Não foi possível estimar
Bebês	7 a 12	80 mcg/dia	80 mcg/dia	
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	150 mcg/dia	150 mcg/dia	300 mcg/dia
	4 a 8 anos	200 mcg/dia	200 mcg/dia	400 mcg/dia
	9 a 13 anos	300 mcg/dia	300 mcg/dia	600 mcg/dia
	14 a 18 anos	400 mcg/dia	400 mcg/dia	800 mcg/dia
Adultos	19 anos ou mais	400 mcg/dia	400 mcg/dia	1000 mcg/dia
Gestação	< 18 anos	-	600 mcg/dia	800 mcg/dia
	18 anos ou mais	-	600 mcg/dia	1000 mcg/dia
Lactação	< 18 anos	-	500 mcg/dia	800 mcg/dia
	18 anos ou mais	-	500 mcg/dia	1000 mcg/dia

A carência de folato na dieta também está associada à altos níveis de homocisteína (hiperhomocisteinemia) e doença de Alzheimer. A tabela 7 lista algumas fontes de folato na dieta.

Tabela 7 - Fontes de folato na dieta

Alimento	Medida	Quantidade de folato
Alface	3 folhas	4,5 mcg
Aveia	2 colheres de sopa	48,9 mcg
Banana	1 und média	23,6 mcg
Brócolis crus	1 xícara	57,3 mcg
Espinafre cru	1 xícara	8,4 mcg
Farelo de trigo	2 colheres de sopa	13,26 mcg
Frango assado	100 gramas	8 mcg
Gema de ovo	1 unidade grande	24,8 mcg
Leite integral	1 xícara	12,2 mcg
Lêvedo de cerveja	1 colher de sopa	60,6 mcg
Repolho cru	1 xícara	38,3 mcg

Gestantes e crianças que possuem mutação do gene MTHFR, o qual dá instruções para as células produzirem a enzima que transforma o folato em 5-metil-THF devem receber a suplementação na forma ativa da vitamina.

Piridoxal, piridoxina e piridoxamina (B6) parecem estar envolvidas na regeneração do tetrahydrofolato e na síntese de glutathione a partir de homocisteína¹¹⁵. Desta forma, é comum a suplementação de B6, B9 e ainda B12 conjuntamente.

Ouçã o Podcast Farmacotécnica sobre o folato clicando [aqui](#).

Tabela 8 - Sugestão de fórmula para metilação

Zinco Quelado	30 mg
Vitamina B6	100 mg
Vitamina B9 (ácido fólico)	1 mg
Vitamina B12	1 mg
Trimetilglicina	1.000 mg
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Mande 30 unidades

Indicação: Suporte à metilação para redução dos níveis de homocisteína.

Posologia: Tomar 1 dose 1x ao dia.

OBS: o Ácido Fólico pode ser substituído pelo metilfolato em pacientes com mutação no gene MTHFR.

Em pacientes cuja mutação seja desconhecida mas que haja manifestações familiares da mutação, também recomenda-se a substituição.

Tabela 9 - Sugestão de fórmula nutricional potencializada para metilação

Colina (como bitartarato)	5 mg
SAME (S-Adenosil-Metionina)	200 mg
Trimetilglicina	3.000 mg
Vitamina B6	100 mg
Vitamina B12	1 mg
Ácido fólico (ou metilfolato)	0,5 mg
Metilfolato	0,5 mg
Pyridoxal 5 fosfato	50 mg
Excipiente padrão para shakes	2 g

Mande 30 unidades

Indicação: Redução dos níveis de homocisteína, proteção cerebral e cardiovascular..

Posologia: Dissolver o conteúdo de 1 envelope em água e tomar à noite.

Vitamina B12 - cobalamina

A hiperhomocisteinemia, condição caracterizada por concentrações de homocisteína acima de $15 \mu\text{mol/l}$ ¹¹⁶, tem também como fator causal a deficiência de vitamina B12. Um estudo recente mostrou que a hiperhomocisteinemia em gestantes também pode aumentar o risco de nascimento de um bebê com trissomia do 21, defeitos na formação do tubo neural e lábio leporino¹¹⁷. Portanto, o consumo adequado de fontes de vitamina B12 é muito importante (Tabela 10).

Tabela 10 - Fontes de vitamina B12

Alimento	Medida
Sardinha (100 g)	21 mcg
Salmão (100 g)	3 mcg
Frango (100 g)	11 mcg
Ovo (100 g)	0,9 mcg
Iogurte (100 ml)	0,9 mcg
Ostras (100 g)	23 mcg

Alimentos de origem vegetal não são fontes de vitamina B12. Assim, recomenda-se suplementação diária desta vitamina em todos os veganos. Adultos e idosos com hipocloridria ou fazendo uso de antiácidos possuem má absorção de B12. A hipovitaminose nestes casos também aumenta os níveis de homocisteína circulantes.

É importante destacar que além das deficiências das vitaminas B9 (folato) e/ou B12, a dieta pobre em geral, carente em outros nutrientes (vitaminas C e B6, licopeno, luteína, magnésio, colina ou betaína e zeaxantina) está frequentemente associada à inflamação e à demência¹¹⁸. O tratamento e prevenção da hiperhomocisteinemia do Alzheimer e outras doenças envolve então a suplementação destes nutrientes.

A vitamina B12 também faz parte das enzimas metionina sintase, que atua na síntese de DNA e RNA, e na produção de SAME (S-adenosil metionina). SAME elevado mantém mais de 35 reações de metilação funcionando, especialmente no fígado, pâncreas, rins e cérebro.

Assim, a deficiência de B12 resulta em menor metilação, que pode se manifestar com anemia megaloblástica, neuropatia, ateromas, defeitos no tubo neural e esteatose hepática. A vitamina B12 também é importante para a saúde da microbiota intestinal. O trato digestório tem uma anatomia e fisiologia únicas, proporcionando um sistema que é tolerante a alimentos e bactérias probióticas, mas com capacidade para responder a microorganismos patogênicos. A microbiota tem papel crítico no desenvolvimento de um sistema imune gastrointestinal saudável, melhorando a imunidade como um todo. Na tabela 11 são apresentadas as recomendações de cobalamina.

Tabela 11 - Recomendação de ciano e metilcobalamina

Alimento	Medida	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	0,4 mcg/dia	0,4 mcg/dia	Não foi possível estimar devido à falta de dados sobre efeitos adversos
Bebês	7 a 12 meses	0,5 mcg/dia	0,5 mcg/dia	
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	0,9 mcg/dia	0,9 mcg/dia	
	4 a 8 anos	1,2 mcg/dia	1,2 mcg/dia	
	9 a 13 anos	1,8 mcg/dia	1,8 mcg/dia	
	14 a 18 anos	2,4 mcg/dia	2,4 mcg/dia	
Adultos	19 anos ou mais	2,4 mcg/dia	2,4 mcg/dia	
Gestação	< 18 anos	-	2,6 mcg/dia	
	18 anos ou mais	-	2,6 mcg/dia	
Lactação	< 18 anos	-	2,8 mcg/dia	
	18 anos ou mais	-	2,8 mcg/dia	

Biotina

A biotina é uma vitamina do complexo B, que atua como co-fator de enzimas carboxilases. Três destas enzimas estão dentro da mitocôndria e uma no citosol. Estas enzimas são importantes no metabolismo, contribuindo para a formação de intermediários da oxidação de nutrientes como piruvato, ácido láctico, hidroxil-isovalerato e leucina. Tais metabólitos estão diminuídos no líquido amniótico em gestações de crianças com síndrome de Down¹¹⁹, indicando que talvez haja deficiência de biotina no cérebro de bebês em um período crítico de desenvolvimento do cérebro.

A clara do ovo possui uma proteína denominada avidina, que inibe a absorção da biotina. Desta forma, gestantes não devem consumir ovos mal cozidos. Por outro lado, também não devem excluir este alimento da dieta. O adequado cozimento desnatura a avidina da clara. Além disso, a gema é rica na vitamina biotina (8 mcg/unidade). Amendoim, amêndoa, cebola, batata doce, cenoura e salmão também são boas fontes de biotina.

Tabela 12 - Recomendação de biotina

Alimento	Medida	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	5 mcg/dia	5 mcg/dia	Não foi possível estimar devido à falta de dados sobre efeitos adversos
Bebês	7 a 12 meses	6 mcg/dia	6 mcg/dia	
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	8 mcg/dia	8 mcg/dia	
	4 a 8 anos	12 mcg/dia	12 mcg/dia	
	9 a 13 anos	20 mcg/dia	1,8 mcg/dia	
	14 a 18 anos	25 mcg/dia	2,4 mcg/dia	
Adultos	19 anos ou mais	30 mcg/dia	2,4 mcg/dia	
Gestação	< 18 anos	-	30 mcg/dia	
	18 anos ou mais	-	30 mcg/dia	
Lactação	< 18 anos	-	35 mcg/dia	
	18 anos ou mais	-	35 mcg/dia	

Vitamina A

Vitamina A constitui um termo que descreve uma família de compostos alimentares essenciais, solúveis em lipídios e estruturalmente relacionados ao retinol, de origem animal. Do ponto de vista nutricional, o termo inclui também os carotenóides, de origem vegetal, com atividade provitamina. A necessidade de vitamina A varia de 400 microgramas (mcg) ao dia para bebês a 1.300 mcg/dia para mulheres que estão amamentando (Tabela 13).

Tabela 13 - Recomendação de vitamina A

Alimento	Medida	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	400 mcg/dia	400 mcg/dia	600 mcg/dia
Bebês	7 a 12	500 mcg/dia	500 mcg/dia	
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	300 mcg/dia	300 mcg/dia	900 mcg/dia
	4 a 8 anos	400 mcg/dia	400 mcg/dia	
	9 a 13 anos	600 mcg/dia	600 mcg/dia	1700 mcg/dia
	14 a 18 anos	900 mcg/dia	700 mcg/dia	2800 mcg/dia
Adultos	19 anos ou mais	900 mcg/dia	700 mcg/dia	3000 mcg/dia
Gestação	< 18 anos	-	750 mcg/dia	2800 mcg/dia
	18 anos ou mais	-	770 mcg/dia	3000 mcg/dia
Lactação	< 18 anos	-	1200 mcg/dia	2800 mcg/dia
	18 anos ou mais	-	1300 mcg/dia	3000 mcg/dia

Conversão - 1 UI corresponde a:

- 0,3 mcg de retinol acetato
- 0,6 mcg de betacaroteno
- 0,55 mcg de retinol palmitato

A vitamina A é necessária na retina para absorção de luz e visão, para integridade dos tecidos epiteliais, para a formação fetal e para o sistema imune. Sua deficiência em gestantes resulta em anormalidades craniofaciais, hérnia umbilical, edema e desenvolvimento inadequado do timo, fígado, coração, olhos e ouvidos, no feto. Na infância a carência gera menor resistência a infecções, alterações no apetite e xeroftalmia (secura ocular).

Crianças amamentadas estocam mais vitamina A no fígado, caso a mãe possua um consumo adequado. Óleo de peixe, gema de ovo e queijo minas são fontes de vitamina A. Vegetais alaranjados e amarelados são fontes de [carotenóides](#), que podem ser convertidos no corpo em vitamina A. Cenoura, abóbora, almeirão, batata-doce, caruru, manga, acerola, bacuri, buriti, goiaba, espinafre, couve, mamão, tomate são boas fontes de carotenóides¹²⁰. A vitamina A pode estar reduzida em indivíduos com SD, implicando em anormalidades na resposta imunológica, na visão e desenvolvimento da dentição.

A deficiência de zinco prejudica a metabolização da vitamina A, o que favorece sua deficiência. Quanto maior a deficiência de vitamina A maior a chance de deficiência de ferro. Deste modo, a suplementação de zinco associada à vitamina A é fundamental. Em caso de anemia, suplementar os três minerais é importante.

Tabela 14 - Sugestão de suplementação de Zinco e Vitamina A Palmitato

Nutriente	Até 9 Kg	Entre 10 e 18 Kg	Entre 19 e 27 Kg	Entre 28 e 36 Kg	> 37 Kg
Vitamina A (como palmitato)	850 UI	1.650 UI	2.500 UI	3.750 UI	5.000 UI
Zinco quelado	5 mg	10 mg	15 mg	22,5 mg	30 mg

A formulação pode ser preparada em cápsulas ou suspensão. Nos casos de suspensão, cada dose poderá ser preparada para 5 mL e flavorizada, sendo passível a escolha do sabor.

Vitamina E

Vitamina E é o nome coletivo para moléculas que exibem atividade biológica do alfa-tocoferol, incluindo todos os derivados tocóis e tocotrienóis. Atuam como antioxidantes, prevenindo a propagação de danos causados pelos radicais livres nas membranas biológicas. As fontes mais ricas de vitamina E são os óleos vegetais, como o azeite de oliva, frutas com maior teor de gordura, como abacate e açaí, além do condimento colorau.

A suplementação de crianças e adolescentes com Síndrome de Down, por 4 meses, é eficiente na redução do marcador de estresse oxidativo 8-hydroxi-2'-deoxiguanosina urinária (8OHdG)^{[121](#)}. De fato, revisão conduzida por Mestre (2015)^{[122](#)} mostrou que a maior parte dos estudos in vivo apontam para um potencial protetor da vitamina E contra a oxidação. In Vitro a Vitamina E é neuroprotetora, aumenta a sobrevivência de neurônios e protege contra danos cromossomais^{[123](#)}.

Na síndrome de Down, intervenções com antioxidantes precisam ser precoces (logo após ao nascimento) para melhores resultados e proteção neuronal contra o estresse oxidativo. Teoricamente, a melhor escolha seria a vitamina E combinada com a vitamina C. Não se deve ultrapassar a UL em virtude dos potenciais efeitos adversos da suplementação^{[122](#)}.

Tabela 15 - Recomendação de vitamina E

Alimento	Medida	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	4 mg/dia	4 mg/dia	Não foi possível estimar
Bebês	7 a 12	5 mg/dia	5 mg/dia	
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	6 mg/dia	6 mg/dia	200 mg/dia
	4 a 8 anos	7 mg/dia	7 mg/dia	300 mg/dia
	9 a 13 anos	11 mg/dia	11 mg/dia	600 mg/dia
	14 a 18 anos	15 mg/dia	15 mg/dia	800 mg/dia
Adultos	19 anos ou mais	15 mg/dia	15 mg/dia	1000 mg/dia
Gestação	< 18 anos	-	15 mg/dia	800 mg/dia
	18 anos ou mais	-	15 mg/dia	1000mg/dia
Lactação	< 18 anos	-	19 mg/dia	800 mg/dia
	18 anos ou mais	-	19 mg/dia	1000mg/dia

Pelo fato de os nutrientes atuarem de forma sinérgica, muitos estudos avaliam suplementos multivitamínicos e minerais na síndrome de Down. [Meguid e colaboradores \(2015\)](#) avaliaram a suplementação de 3 diferentes tipos de suplementos em crianças com trissomia do 21, entre 1 mês de vida e cinco anos de idade, por 6 meses. Antes da suplementação os níveis de GSH e GST eram baixos, enquanto SOD era alta em relação aos controles⁶⁰. Após 6 meses de suplementação, todos os níveis melhoraram significativamente. No estudo os autores recomendam dosagens ótimas para suplementação

Protocolo X: trata-se do protocolo utilizado por [Meguid e colaboradores \(2015\)](#) e adaptado para a manipulação no Brasil. O protocolo é composto por 4 formulações: um suplemento nutricional diário, um suplemento enzimático, uma fórmula de suplementação nutricional noturna e uma pastilha sublingual de glutatona.

1) Suplemento Nutricional Antioxidante Diário:

O suplemento pode ser manipulado em Veículo efervescente e em logurte sem lactose.

As doses estão relacionadas ao peso do paciente, devendo ser prescrita de forma individualizada.

Tabela 16 - Sugestão de formulação por peso

Nutriente	Até 9Kg	Entre 10-18 Kg	Entre 19-27 Kg	Entre 28-36 Kg	>37 Kg
Vitamina A (como palmitato)	850 UI	1650 UI	2500 UI	3750 UI	5.000 UI
Ácido Ascórbico	170mg	330mg	500mg	750mg	1.000mg
Vitamina D3	12,75 UI	25 UI	37,5 UI	56 UI	75 UI
Vitamina E	68 UI	132 UI	200 UI	300 UI	400 UI
Tiamina	9,35 mg	18 mg	27,5 mg	41,25 mg	55mg
Riboflavina	8 mg	15 mg	22,5 mg	33,75 mg	45 mg
Niacinamida	21,25 mg	41,25 mg	62,50 mg	93,75 mg	125 mg
Piridoxina	4 mg	8 mg	12,5 mg	18,75 mg	25 mg
Piridoxal 5 fosfato	2 mcg	3 mcg	5 mcg	7,5 mcg	10 mcg
Metilfolato	136 mcg	264 mcg	400 mcg	600 mcg	800 mcg
Metilcobalamina	15,3 mcg	30 mcg	45,0 mcg	67,5 mcg	90 mcg
Biotina	34,0 mcg	66,0 mcg	100,0 mcg	150,0 mcg	200 mcg
Ácido Pantotênico	8 mg	15 mg	22,5 mg	33,75 mg	45 mg
Cálcio (como Citrato)	4,3 mg	8,3 mg	12,5 mg	19,0 mg	25 mg

Iodo (como Iodeto de Potássio)	1,2 mcg	2,3 mcg	3,5 mcg	5,3 mcg	7 mcg
Magnésio (como bisglicinato)	26 mg	50 mg	75 mg	112,5 mg	150 mg
Zinco quelado	1,7 mg	3,3 mg	5,0 mg	7,5 mg	10 mg
Selênio (como metionina)	7,7 mcg	15,0 mcg	22,5 mcg	33,8 mcg	45 mcg
Manganês quelado	0,3 mg	0,5 mg	0,8 mg	1,1 mg	1,5 mg
Cromo (como picolinato)	12,0 mcg	23,0 mcg	35,0 mcg	52,5 mcg	70 mcg
Molibdênio quelado	13 mcg	25 mcg	37,5 mcg	56,25 mcg	75 mcg
Potássio (como citrato)	2,6 mg	5,0 mg	7,5 mg	11,3 mg	15 mg
L-Citrulina	12,0 mg	23,0 mg	35,0 mg	52,5 mg	70 mg
L-Metionina	9,0 mg	17,0 mg	25,0 mg	37,5 mg	50 mg
L-Serina	26,0 mg	50,0 mg	75,0 mg	112,5 mg	150 mg
Bromelaina	1,0 mg	2,0 mg	2,5 mg	3,75 mg	5 mg
L-Ornitina	17 mg	33 mg	50 mg	75 mg	100 mg
AAKG (Arginina + AlfaCetoGlutarato)	85 mg	165 mg	250 mg	375 mg	500 mg
Trimetilglicina	43 mg	83 mg	125 mg	187,5 mg	250 mg
Colina (como bitartarato)	43 mg	83 mg	125 mg	187,5 mg	250 mg
Inositol	13,0 mg	25,0 mg	37,5 mg	56,25 mg	75 mg
Quercetina	26 mg	50 mg	75 mg	112,5 mg	150 mg
L-Taurina	34 mg	66 mg	100 mg	150 mg	200 mg
L-Tirosina	17 mg	33 mg	50 mg	75 mg	100 mg
L-Prolina	17 mg	33 mg	50 mg	75 mg	100 mg
L-Triptofano	9 mg	17 mg	25 mg	37,5 mg	50 mg
Acetil L-Carnitina	8 mg	15 mg	22,5 mg	33,75 mg	45 mg
Coenzima Q10	5 mg	10 mg	15 mg	22,5 mg	30 mg
Ácido R Lipóico	4 mg	8 mg	12,5 mg	18,75 mg	25 mg
L-Histidina	4 mg	8 mg	12,5 mg	18,75 mg	25 mg

O suplemento pode ser manipulado em veículo efervescente e em iogurte sem lactose.

Indicação: Suplementação de nutrientes de suporte antioxidante.

Posologia: Dissolver o conteúdo de 1 envelope em 250 mL de água, agitar e tomar 1 x ao dia.

As doses acima foram ajustadas ao peso do paciente, devendo ser prescritas de forma individualizada, considerando-se o consumo alimentar, exames bioquímicos e a presença de carências ou risco de carências.

2) Suplemento Enzimático

Tabela 18 - Sugestão de suplementação enzimática

Alfa-amilase	25 mg
Lactase	1 mg
Lipase	25 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande x cápsulas

Indicação: Enzimas digestivas, favorecem o controle das enzimas antioxidantes endógenas

Posologia:

Normalmente não é necessária a suplementação até 9Kg (aproximadamente 1 ano de idade)

- Entre 10-18 Kg (1 a 5 anos): Tomar 1 cápsula antes do almoço

- Entre 19-36 Kg (Entre 6 e 12 anos): Tomar 1 cápsula antes do almoço e do jantar

- Acima de 37 Kg (> 12 anos): Tomar 1 cápsula antes do café da manhã, almoço e jantar.

OBS: caso a criança não consiga deglutir cápsulas, dissolver o conteúdo de uma cápsula em pequena porção de água e administrar.

3) Suplemento Nutricional Noturno

Tabela 19 - Sugestão de suplemento nutricional noturno por peso

	Até 6,75 Kg	Entre 6,75 e 11,25 Kg	Entre 11,25 e 15,75 Kg	Entre 15,75 e 22,5 Kg	Entre 22,5 e 31,5 Kg
Vitamina B6	625 mcg	1,25 mg	2,5 mg	4,0 mg	5,0 mg
L-Ornitina	37,5 mg	75 mg	150 mg	225 mg	300 mg
L-triptofano	31,25 mg	62,5 mg	125 mg	188 mg	250 mg
Veículo	Xarope Dietético qsp - 5 mL				

Mande 150 mL

Indicação: Nutrientes que subsidiam a qualidade do sono.

Administração: Tomar 5 mL, 30 minutos antes de dormir.

4) Pastilha Sublingual de Glutathione

Tabela 20 - Sugestão de suplementação de glutathione sublingual

Glutathione	25 a 150 mg
Comprimido sublingual qsp	1 unidade

Mande 30 unidades

Indicação: Suplementação de glutathione afim de favorecer a resposta antioxidante

Posologia: Deixar o comprimido sublingual dissolver sob a língua 1 a 2 vezes ao dia.

Doses:

- Abaixo de 9 Kg (até 1 ano de idade): 25 mg
- Entre 10-18 Kg (1 a 5 anos): 50 mg
- Entre 19-36 Kg (Entre 6 e 12 anos): 112,5 mg
- Acima de 37 Kg (> 12 anos): 150 mg

Como a absorção intestinal de glutathione é baixa e a via sublingual favorece a biodisponibilidade da mesma, o protocolo original foi modificado, removendo-se a molécula do composto 1.

Mesmo sem a certeza de que as vitaminas e minerais retardarão doenças comuns associadas à síndrome de Down, como o Alzheimer¹²⁴, recomenda-se a suplementação pois deficiências podem dificultar o pleno desenvolvimento durante a infância e adolescência. A suplementação deve estar entre a recomendação RDA/AI e o limite máximo (Upper Limit - UL)^{125, 126}.

Zinco

O mineral zinco faz possui vários papéis importantes no organismo, como parte de enzimas, componente de membranas, estabilização de DNA, RNA e ribossomos, envolvimento na ligação de vários fatores de transcrição. Indivíduos com SD apresentam alterações na distribuição tecidual do zinco, o que contribui para o retardo de crescimento, imaturidade sexual e esquelética, distúrbios neuropsiquiátricos, alterações no paladar, queda de cabelo, redução do apetite e deficiências imunes. A suplementação do mineral favorecem o crescimento de adolescentes com SD¹²⁷.

Tabela 21 - Recomendação de Zinco

Alimento	Medida	Ingestão adequada - Homens	Ingestão adequada - mulheres	Ingestão máxima tolerada
Bebês	0 a 6 meses	2 mg/dia	2 mg/dia	4 mg/dia
Bebês	7 a 12	3 mg/dia	3 mg/dia	5 mg/dia
Crianças e adolescentes	1 a 3 anos	3 mg/dia	3 mg/dia	7 mg/dia
	4 a 8 anos	5 mg/dia	5 mg/dia	12 mg/dia
	9 a 13 anos	8 mg/dia	8 mg/dia	23 mg/dia
	14 a 18 anos	11 mg/dia	9 mg/dia	34 mg/dia
Adultos	19 anos ou mais	11 mg/dia	8 mg/dia	40 mg/dia
Gestação	< 18 anos	-	12 mg/dia	34 mg/dia
	18 anos ou mais	-	11 mg/dia	40 mg/dia
Lactação	< 18 anos	-	13 mg/dia	34 mg/dia
	18 anos ou mais	-	12 mg/dia	40 mg/dia

A falta de zinco reduz a disponibilidade da enzima antioxidante superóxido dismutase-1 (SOD-1), resultando em envelhecimento celular¹²⁸ mais acelerado, relacionado ao aumento do superóxido no interior das células.

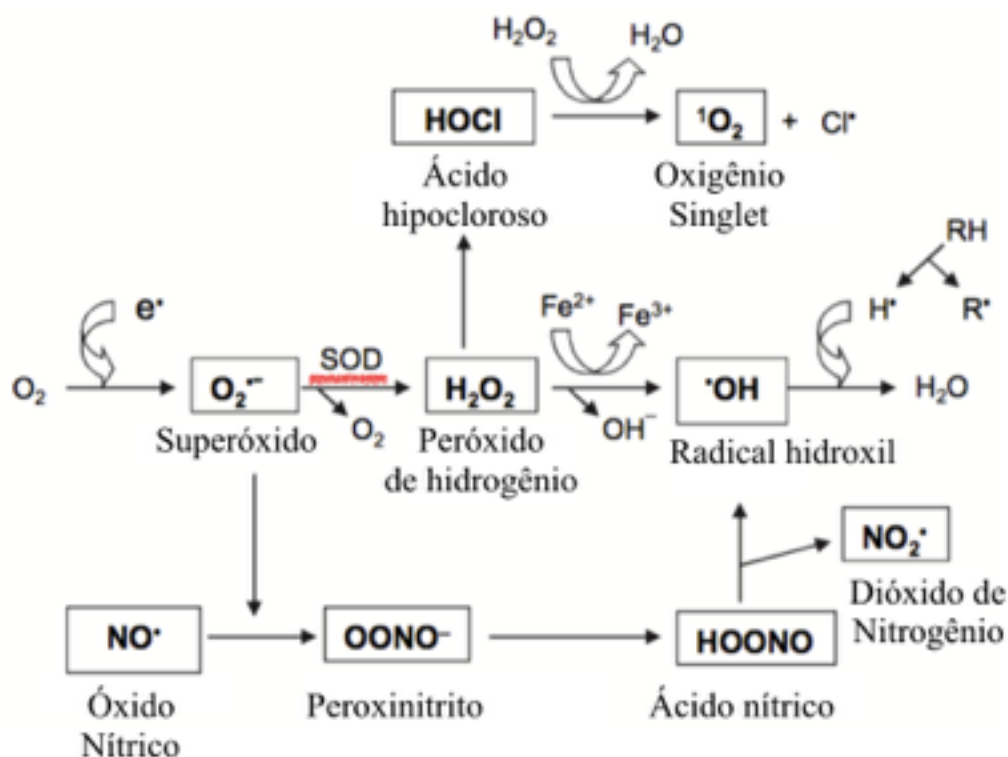


Figura 19 - Radicais livres e seus metabólitos

Os alimentos diferem amplamente no seu conteúdo de zinco. As concentrações variam de 0,02 mg/100g na clara do ovo a 1 mg/100g na carne magra de galinha a 75 mg/100g em ostras. Leite materno (de mães bem nutridas), crustáceos, carne bovina e outras carnes vermelhas também são boas fontes de zinco de boa absorção. Alimentos de origem vegetal como a proteína da soja, contém zinco em uma forma menos disponível devido à presença de ácido fítico. A fermentação do pão integral reduz o conteúdo de ácido fítico e melhora significativamente a absorção de zinco. Vitamina A, vitamina B6 e citrato aumentam a absorção de zinco. Ferro e cálcio diminuem a absorção. Por fim, indivíduos com hipocloridria possuem maior dificuldade de absorção do mineral.

Suplementações com doses adequadas, dentro de fórmulas multivitamínicas e minerais são recomendadas, mas nunca mega dosagens, próximas à tolerância máxima⁵⁹.

Tabela 22 - Sugestão de cápsulas imunomoduladoras vitamínico mineral

Nutriente	Quantidade
Zinco quelado	15 mg
Selênio quelado	30 mcg
Vitamina B6	100 mg
Vitamina A	3.000 UI
Vitamina C	500 mg
Vitamina E	250 UI
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Mande 30 unidades

Indicação: Imunomodulação.

Posologia: Tomar 1 dose 1x ao dia.

OBS: as doses foram estabelecidas com base na UL de adultos e devem ser ajustadas para a população infantil

Tabela 23 - Sugestão de xarope imunomodulador vitamínico mineral

Nutriente	Até 9Kg	Entre 10-18 Kg	Entre 19-27 Kg	Entre 28-36 Kg	> 37 Kg
Vitamina A (como palmitato)	850 UI	1650 UI	2500 UI	3750 UI	5.000 UI
Ácido Ascórbico	170mg	330mg	500mg	750mg	1.000mg
Vitamina E	68 UI	132 UI	200 UI	300 UI	400 UI
Piridoxina	4 mg	8 mg	12,5 mg	18,75 mg	25 mg
Piridoxal 5 fosfato	2 mcg	3 mcg	5 mcg	7,5 mcg	10 mcg
Zinco quelado	1,7 mg	3,3 mg	5,0 mg	7,5 mg	10 mg
Selênio quelado	7,7 mcg	15,0 mcg	22,5 mcg	33,8 mcg	45 mcg
Xarope Dietético qsp	5 mL	5 mL	5 mL	10 mL	10 mL

Mande 150 mL

Indicação: Imunomodulação.

Posologia: Tomar 1 dose 1x ao dia.

OBS: as doses foram estabelecidas por peso.

A forma farmacêutica xarope favorece a adesão de pacientes com dificuldade de deglutição de cápsulas.

Tabela 24 - Sugestão de Jujuba com Zinco

Zinco (como gluconato)	1 mg/Kg/dia
Excipiente flavorizado qsp	1 jujuba

Mande 30 unidades

Indicação: Deficiência de Zinco em crianças em idade de crescimento.

Posologia: Administrar 1 jujuba ao dia.

Tabela 25 - Sugestão de Xarope com Zinco e Ômega-3

Zinco quelado	15 mg
Ômega-3	300 mg
Vitamina C	200 mg
Vitamina E	100 UI
Suspensão qsp	5 mL

Mande 150 mL

Indicação: Suporte anti-inflamatório e imunomodulador.

Particularmente interessante para crianças asmáticas.

Posologia: Tomar 5mL 1x ao dia.

OBS: as doses podem ser ajustadas de acordo com a RDA por idade, a critério do prescritor.

Iodo

Como discutido anteriormente, no capítulo sobre a [adolescência](#), os minerais iodo, zinco e selênio são fundamentais para a produção de hormônios da tireóide. Como o hipotireoidismo na síndrome de Down é relativamente comum, alguns profissionais de saúde recomendam a exclusão do grupo das brássicas do cardápio destes indivíduos. Contudo, alguns pontos devem ser levados em consideração. Estudo de [Masci e colaboradores \(2015\)](#) mostrou que sucos de brássicas protegem as células contra a toxicidade do peptídio beta amiloide, responsável pela doença de Alzheimer⁹⁷.

As brássicas fornecem vitaminas, minerais, fibras e glicosinolatos, agentes eficientes no reparo celular, reduzindo o risco de câncer, doenças cardiovasculares e inflamatórias. As brássicas são uma fonte adicional de colina, nutriente fundamental para a melhoria do funcionamento cerebral, da atenção, da cognição espacial, além de prevenir o declínio da memória. A colina também ajuda a retardar o Alzheimer, estimulando a formação de novos neurônios.

Crianças com síndrome de Down acompanhadas de autismo também parecem se beneficiar do consumo de sulforafano, um antioxidante presente no brócolis. Após 18 semanas de uso, as interações sociais, estereotípias e a comunicação verbal melhoram¹²⁹.

Alimentos que contenham cianetos realmente não devem ser consumidos em excesso (brócolis, couve de bruxelas, mandioca, rabanete). Contudo, também não se deve eliminá-los totalmente. Para minimizar o efeito dos cianetos deve-se ofertar todos os alimentos deste grupo cozidos. Além disso, as fontes de iodo, que podem vir do sal iodado, de algas e frutos do mar devem estar presentes na dieta diariamente, já que os cianetos são mais deletérios à tireóide quando o iodo é insuficiente na dieta³⁰. Por isso, o iodo também faz parte de fórmulas específicas para crianças com síndrome de Down. A recomendação de iodo varia entre 11 e 18 mg/dia, dependendo da faixa etária. A dosagem máxima recomendada é de 40 mg/dia até 12 meses de vida e 45 mg/dia para as demais faixas etárias¹²⁶.

Tabela 26 - Sugestão de fórmula otimizadora da função tireóide

Zinco Quelado	15 mg
Cobre Quelado	1 mg
Selênio Quelado	100 mcg
Vitamina A	2.500 UI
Vitamina B2	25 mg
Vitamina B3	25 mg
Vitamina C	500 mg
Tirosina	500 mg
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Mande 60 unidades

Indicação: Suplementação coadjuvante da função tireoideana.

Posologia: Tomar 1 dose 1 a 2 x ao dia.

OBS: algumas doses ultrapassam a UL de adultos.

As doses poderão ser ajustadas de acordo com os limites estabelecidos para alimentos.

OBS: Em caso de hipotireoidismo, o médico deve avaliar a necessidade de introdução dos hormônios tireoideanos.

Compostos fenólicos

A prevenção da demência na síndrome de Down vem sendo estudada e trabalhos recentes apontam o uso de compostos fenólicos de frutas, verduras e

sementes (como o cacau) como estratégias importantes para a redução do estresse oxidativo e inflamação.

Polifenóis das uvas roxas, como o resveratrol, atenuam a neuropatia e o declínio cognitivo, além de reduzir a formação de placas beta amilóides no cérebro^{130, 131, 132}.

Contudo, como a biodisponibilidade de resveratrol é baixa (cerca de 20%), estudos recentes tem focado na análise da efetividade do [pterostilbeno](#), que tem uma biodisponibilidade de cerca de 80%. O pterostilbeno pertence à mesma família do resveratrol mas tem uma semi vida no organismo sete vezes mais longa que a do resveratrol. Daí sua maior efetividade na proteção de artérias, na melhoria da concentração e [memória](#), na redução de radicais livres e proteção contra a doença de Alzheimer. Nos alimentos, o pterolstilbeno está presente no mirtilo (*blueberry*). Neste capítulo damos um exemplo de suplemento que inclui o pterostilbeno (Tabela 29).

Polifenóis presentes no chá verde, principalmente a epigallocatequina-3-galato (EGCG) reduz a atividade da DYRK1A. O gene para esta enzima está presente no cromossomo 21 e sua atividade aumentada está associada ao maior risco de Alzheimer⁵⁹. A EGCG também restaura a atividade catalítica da ATP sintase e do complexo I nas mitocôndrias, além de aumentar a gênese dessas organelas⁷⁶.

Pesquisa publicada em 2014 mostrou ainda que a inibição do gene DYRK1A em ratos modelos para SD (Ts65Dn), com uso de EGCG, recupera a estrutura óssea, o número de células ativas no fêmur, a força mecânica do osso e sua mineralização. Em 2016 foi divulgado [estudo](#) que comparou os efeitos do EGCG puro e em diferentes concentrações em relação à melhoria óssea em ratos modelos

com SD. O EGCG puro tem menor efeito do que em concentrações de 50 a 90%. Uma possível explicação é a de que outros polifenóis presentes no extrato podem ter um papel na disponibilidade e manutenção da ação do EGCG¹³³.

[Vasca e Valenti \(2015\)](#) recomendam a dose de 10 mg/kg adolescentes. [Estudos espanhóis](#) recomendam a dosagem de 9 mg/kg para adolescentes e adultos, com dosagem máxima de 800 mg/dia. Não foram encontradas recomendações de suplementação de EGCG para a população pediátrica. Destaca-se que os protocolos de suplementação são aliados à outros de estimulação cognitiva, para o treinamento da memória atenção, linguagem e funções executivas.

No Brasil está disponível um extrato especial de EGCG, isento de cafeína, onde o fitocomplexo padronizado está incorporado em fosfolipídeos. Trata-se do Green select Phytosome. A ausência da cafeína isenta o produto das ações estimulatórias centrais e o complexo fosfolipídico otimiza a biodisponibilidade das catequinas, entre elas da EGCG. Estudos clínicos foram desenvolvidos demonstrando a eficácia do ativo na síndrome metabólica e na manutenção do peso corporal.

Tabela 27 - Sugestão de formulação

Greenselect Phytosome	120 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande 60 unidades

Indicação: Síndrome metabólica, prevenção de Alzheimer.

Posologia: Tomar cápsula 2 x ao dia.

O extrato de romã e seu suco também possuem altos níveis de polifenóis com efeitos neuroprotetores. Ratos tratados com suco de romã tiveram um acúmulo significativamente menor (50%) de proteínas beta-amilóides no cérebro em relação ao grupo controle¹³⁴. Os componentes responsáveis pela ação da romã parecem ser o ácido elágico e a punicalagina¹³⁵.

Tabela 28 - Sugestão de fórmula com antioxidantes fenólicos

Greenselect Phytosome	120 mg
Pomegranate	150 mg
Resveratrol	25 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande 60 cápsulas

Indicação: Síndrome metabólica, prevenção de Alzheimer.

Posologia: Tomar cápsula 2 x ao dia.

Por fim, compostos ativos da cúrcuma diminuem o risco de Alzheimer. O turmérico interage com proteínas, enzimas e metais e receptores no organismo, inibindo a produção de substâncias inflamatórias locais. A curcumina não é muito bem absorvida. Na suplementação deve-se aliar à piperina. No alimento pode ser associada à pimenta vermelha, à óleos (oliva, coco, linhaça) ou à quercetina (presente em cebolas, maçãs, brócolis, espinafre, couve e chicória).

Seu uso em alimentos ou na forma de suplemento é seguro e efetivo no tratamento do Alzheimer¹³⁶. Em termos de segurança o açafrão (alimento) deve ser

a preferência. Estudo com ratos mostrou que altas doses de curcumina de forma crônica (90 dias) pode induzir toxicidade hepática¹³⁷. Outra substância bioativa do açafrão é a crocina, também eficiente na inibição da neurotoxicidade associada à doença de Alzheimer¹³⁸.



Benefícios

- Digestivo
- Atua contra náuseas e perda de apetite.
- Estimulante do fígado e vesícula.
- Destoxificação do organismo.
- Controle do colesterol.
- Protege o estômago contra gastrites e úlceras .
- Possui ação anti-inflamatória e cicatrizante.
- Não contém glúten.

Instruções de Uso:

O seu consumo pode ser em tempero ou na forma de chá.

Figura 20 - Exemplo de especiaria

Tabela 29 - Sugestão de fórmula antioxidante master

EGCG	100 mg
Pterostilbeno	100 mg
Sulforafano	100 mg
Curcumina	100 mg
Piperina	5 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande 60 cápsulas

Indicação: Inibição da ativação de oncogenes.

Anti-inflamatório potente, antioxidante, neuroprotetor.

Favorece o controle lipídico e glicêmico.

Posologia: Tomar 1 cápsula 2 x ao dia.

Probióticos

O termo probiótico significa “pró-vida”. É o antônimo de antibiótico, que significa “contra a vida”. Na medicina, probióticos são um conjunto de bactérias que produzem efeitos benéficos no hospedeiro, sendo utilizadas para prevenir ou tratar doenças¹³⁹. A suplementação de probióticos reduz a produção de citocinas inflamatórias, melhora a permeabilidade intestinal, compete por sítios de ligação, formando uma barreira física às bactérias patogênicas. Probióticos também produzem substâncias antifúngicas, melhoram o sistema imune, sintetizam vitaminas, auxiliam a digestão, absorção e metabolização de nutrientes.

O uso frequente de antibióticos reduz a diversidade de bactérias probióticas no intestino¹⁴⁰, atrasa a colonização por bactérias boas, aumenta o risco de alergias¹⁴¹, de resistência à insulina e obesidade¹⁴².

Uma criança com trissomia do 21 não deveria ser condenada a uma velhice cheia de doenças e demência por falta de tratamento adequado. A alimentação e a suplementação devem ser adaptadas, uma vez que existem evidências da relação entre sinalização insulínica, sinalização de cálcio, declínio mitocondrial e estresse oxidativo e o maior risco de demência. Além da suplementação regular com probióticos é importante que a dieta seja restrita em carboidratos de alto índice glicêmico. Outros estudos apontam a importância da restrição do glúten, uma vez que esta proteína de difícil digestão contribui para a disbiose, situação de desequilíbrio da [microbiota intestinal](#)¹³¹.

Tabela 30 - Sugestão de fórmula prebiótica Pró Bio Cérebro Plus

Componente	Quantidade
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4,5 bilhões de UFC
<i>Lactobacillus helveticus</i>	1,9 bilhões de UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	125 milhões de UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	7,5 bilhões de UFC
<i>Bifidobacterium longum</i>	1,1 bilhões de UFC
<i>Bifidobacterium brevis</i>	750 milhões de UFC
FOS	500 mg
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Mande 30 doses

Posologia: Tomar 1 dose ao dia.

Indicação: Composto por pré-biotico e 6 cepas de probióticos que favorecem a integridade cerebral e o equilíbrio emocional, contém 15,8 bilhões de UFC.

Ideal para pacientes com Alzheimer e déficits cognitivos, favorece a produção de BDNF, reduz a ansiedade, favorece a manutenção da barreira de mielina e contribui para a colonização intestinal adequada.

Pode ser usado na fase inicial do tratamento por 3 meses e depois fazer a manutenção com o suplemento PróBio Cérebro.

Tabela 31 - Sugestão de fórmula prebiótica Pró Bio Cérebro

Componente	Quantidade
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	450 milhões de UFC
<i>Lactobacillus helveticus</i>	190 milhões de UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	100 milhões de UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	75 milhões de UFC
<i>Bifidobacterium longum</i>	110 milhões de UFC
<i>Bifidobacterium brevis</i>	75 milhões de UFC
FOS	500 mg
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Mande 30 doses

Posologia: Tomar 1 dose ao dia.

Indicação: Composto por pré-biotico e 6 cepas de probióticos que favorecem a integridade cerebral e o equilíbrio emocional, contém 1 bilhão de UFC. Indicado para a manutenção do equilíbrio intestinal após período de recolonização com Pró Bio Cérebro Plus.

Referências

- 1 - Moreira, L.M., El-Hani, C.N., & Gusmão, F.A. (2000). [A síndrome de Down e sua patogênese](#): considerações sobre o determinismo genético. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 22(2),96-99.
- 2 - Salbei, A., Fazit, M., Belichenko, P.V., & Mobley, W.C. (2007). [Using mouse models to explore genotype-phenotype relationship in Down Syndrome](#). *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 13(3), 207-214.
- 3 - Parker S. E., Mai C. T., Canfield M. A., Rickard R., Wang Y., Meyer R. E., et al. . (2010). [Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States](#), 2004-2006. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 88, 1008–1016.
- 4 - Loane, M., Morris, J.K., Addor, M.C., et al. (2013). [Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening](#). *European Journal of Human Genetics*, 21, 27–33.
- 5 - Mathuswamy, S., Agrarwal, S. (2016). [Do the MTHFR gene polymorphism and Down syndrome pregnancy association stands true?](#) A case–control study of Indian population and meta-analysis. *Egyptian Journal of Medican Human Genetics*, 17(1), 87-97.

6 - Moustafa, M., Gaber, E., & El Fath, A. (2015). [Methionine synthase A2756G and reduced folate carrier1 A80G gene polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome in Egypt](#). *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, in Press.

7 - Coppédé, F., Marini, G., Bargagna, S., et al. (2006). [Folate gene polymorphisms and the risk of Down syndrome pregnancies in young Italian women](#). *Am J Medical Genetics*, 140A(10), 1083-1091.

8 - Sturgeon, X., & Gardiner, K.J. (2011). [Transcript catalogs of human chromosome 21 and orthologous chimpanzee and mouse regions](#). *Mama Genome*, 22, 261-271.

9 - Korenberg, J.R., Chen, X.N., Schipper, R., et al. (1994). [Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalance](#). *Proc. Nati. Acad. Sci.*, 91, 4997-5001.

10 - Peter, M., Kirwan, P., & Livesey, R. (2015). [Development and function of human cerebral cortex networks from pluripotent stem cells](#). *Proceedings of the physiological society*, 34, SA033.

11 - Stagni, F., Giacomini, A., Guidi, S., Ciani, E., & Bartesaghi, R. (2015). [Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better](#). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6(9),265.

12 - Strupp, B. J., Powers, B. E., Velazquez, R., Ash, J. A., Kelley, C. M., Alldred, M. J., et al. (2016). [Maternal Choline Supplementation: A Potential Prenatal Treatment for Down Syndrome and Alzheimer's Disease](#). *Current Alzheimer Research*, 13(1), 97–106.

13 - Thiel, R., & Fowkes, S.W. (2007). [Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment?](#) *Medical hypotheses*, 69(4), 809-15.

14 - Wu, J.H., & Morris, J.K. (2013). [Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010](#). *European Journal of Human Genetics*, 21, 943-947.

15 - Yang, Q., Rasmussen, S., & Friedman, J. (2002). [Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study](#). *Lancet*, 359, 1019-1025.

16 - Pueschel, S.M. (1990). [Clinical Aspects of Down Syndrome from Infancy to Adulthood](#). *American Journal of Medical Genetics*, Supplement 7, 52-56.

17 - Brasil (2012). [Avanços das políticas públicas para as pessoas com deficiência](#): uma análise a partir das conferências nacionais. Secretaria Nacional de Promoção dos direitos da pessoa com deficiência. Secretaria de direitos humanos da presidência da república, 63p.

18 - Cooper-Brown, L., Copeland, S., Dailey, S., Downey, D., et al. (2008). [Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes](#). *Developmental disabilities research reviews*, 14, 147-57.

19 - Lewis, E., & Kritzinger, A. (2004). [Parental experiences of feeding problems in their infants with Down Syndrome](#). *Down syndrome research and practice*, 9(2), 45-52.

20 - Amorim, S.T.S.P., Moreira, H., & Carraro, T.E. (1999). [Amamentação em crianças com síndrome de Down](#): a percepção das mães sobre a atuação dos profissionais de saúde. *Rev. Nutr.*, Campinas, 12(1), 81-89.

21 - Bravo-Valenzuela, N.J.M., Passarelli, M.L.B., & Coates, M.V. (2011). [Curvas de crescimento pômdero-estatural em crianças com síndrome de Down](#): uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*, 29(2), 261-9.

22 - Cheraskin, E., & Ringsdorf Jr, W.M. (1970). [Bruxism](#): a nutritional problem? *Dent Surv.*, 46(12), 38-40.

23 - Nissani, M. (2001). [A bibliographical survey of bruxism with special emphasis on non-traditional treatment modalities](#). *J Oral Sci.*, 43, 73-83.

24 - Schuppan, D., & Zimmer, K.P. (2013). [The diagnosis and treatment of celiac disease](#). *Rev Paul Pediatr*, 29(2), 261-269.

25 - Brasil (1990). [Estatuto da Criança e do Adolescente](#). Diário Oficial da União. Lei no 8069, de 13 de Julho de 1990. Brasília, DF: Palácio do Planalto.

26 - Serés, A., Quiñones, E., Casaldàliga, J., Corretger, J.M., & Trias, K. (2012). *Síndrome de Down A-Z*. Campinas, SP: Saberes Editora, 268p.

27 - Gorla, J.I., Duarte, E., Costa, L.T., & Freire, F. (2011). [Crescimento de crianças e adolescentes com Síndrome de Down](#) – Uma breve revisão de literatura. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*, 13(3), 230-237.

28 - Allison, D.B., Gomez, J.E., Heshka, S., Babbitt, R.L., et al. (1995). [Decreased resting metabolic rate among persons with Down syndrome](#). *International Journal of Obesity*, 19, 858-61.

29 - Aversa, T., Lombardo, F., Vavlenzise, M., et al. (2015). [Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome](#): an overview. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(39), 1-5.

30 - Fenwick, G.R., Heaney, R.K., & Mullin, W.J. (1983). [Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants](#). *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 18(2), 123-201.

31 - Wu, S.Y., Green, W.L., Huang, W.S., Hays, M.T., & Chopra, I.J. (2005). [Alternate pathways of thyroid hormone metabolism](#). *Thyroid*, 15(8), 943-958.

32 - Theodoro, L.R., & Blascovi-Assis, S.M. (2009). [Síndrome de Down: associação de fatores clínicos e alimentares em adolescentes com sobrepeso e obesidade](#). *Psicologia: teoria e prática*, 11(1), 189-194.

33 - Stice, E., Burger, K.S., & Yokun, S. (2013). [Relative ability of fat and sugar tastes to activate reward, gustatory, and somatosensory regions](#). *Am J Clin Nutr*, 98(6), 1377-1384.

34 - Mattes, R.D. (2015). [Appetite](#): measurement and management. *Nutrition for the primary care provider*, 111, 19-23.

35 - Fonceca, C.T., Amaral, D.M., Ribeiro, M.G., et al. (2005). [Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study](#). *BMC Endocrine Disorders*, 5(6).

36 - Watson, G.S., & Craft, S. (2003). [The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment](#). *CNS Drugs*, 17(1), 27-45.

37 - Talbot, K., Wang, H.Y., Kazi, H., et al. (2012). [Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline](#). *JCI*, 122(4): 1316-1338.

38 - Curtin, C., Bandini, L.G., Must, A., et al. (2013). [Parent Support Improves Weight Loss in Adolescents and Young Adults with Down Syndrome](#). *The journal of pediatrics*, 163(5), 1402-1408.

39 - Sartori, A.G., & Amancio, R.D. (2012). [Pescado: importância nutricional e consumo no Brasil](#). *Segurança alimentar e nutricional*, 19(2), 83-93.

40 - Pruimboom, L., & Punder, K. (2015). [The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease](#). *J. Health Population and nutrition*, 33, 24.

41 - Burris, J., Rietkerk, W., & Woolf, K. (2013a). [Acne: The Role of Medical Nutrition Therapy](#). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(3), 416-430.

42 - Burris, J., Rietkerk, W., & Woolf, K. (2013b). [Relationships of Self-Reported Dietary Factors and Perceived Acne Severity in a Cohort of New York Young Adults](#). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(3), 384-392.

43 - Tsoy, N.O., Batpenova, G.R., & Tsoy, O.G. (2015). [Nutritional factors in the genesis of severe acne](#). *The FASEB Journal*, 29(1).

44 - Bowe, W., Patel, N.B., & Logan, A.C. (2013). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Beneficial microbes*, 5(2), 185-199.

45 - Danby, F.W. (2013). [Turning acne on/off via mTORC1](#). *Exp Dermatol.*, 22(7), 505-506.

46 - Melnik, B.C., John, S.M., & Plewig, G. (2013). [Acne](#): risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol*, 96(6).

47 - Raychaudhuri, S.K., & Raychaudhuri, S.P. (2014). [mTOR Signaling Cascade in Psoriatic Disease: Double Kinase mTOR Inhibitor a Novel Therapeutic Target](#). *Indian J Dermatol*, 59(1), 67-70.

48 - Pikora, T.J., Bourke, J., Bathgate, K., et al. (2014). [Health Conditions and Their Impact among Adolescents and Young Adults with Down Syndrome](#). PLOS One, 10.1371/journal.pone.0096868.

49 - Armstrong, A.W., Harskamp, C.T., & Armstrong, E.J. (2013). [Psoriasis and metabolic syndrome](#): A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Dermatology*, 68(4), 654-662.

50 - Milsop, J.W., Bhatia, B.K., Debbaneth, M., Koo, J., & Liao, W. (2014). [Diet and psoriasis, part III](#): Role of nutritional supplements. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(3), 561–569.

51 - Barrea, L., Macchia, P.E., Tarantino, G., et al. (2015b). [Nutrition: a key environmental dietary factor in clinical severity and cardio-metabolic risk in psoriatic male patients evaluated by 7-day food-frequency questionnaire](#). *J Translational Medicine*, 13, 303.

52 - Barrea, L., Balato, N., Di Somma, C., et al. (2015a). [Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet?](#) *J Translational Medicine*, 13, 18.

53 - Ricketts, J.R., Rothe, M.J., & Grant-Kels, J.M. (2010). [Nutrition and psoriasis](#). *Clinics in dermatology*, 28(6), 615-626.

54 - Cataldo, G., Galdo, G., Aufiero, F.R., & Cereda, E. (2015). [Very low-calorie ketogenic diet may allow restoring response to systemic therapy in relapsing plaque psoriasis](#). *Obesity Research & Clinical Practice*, in press.

55 - Whittle, N., Sartori, S.B., Dierssen, M., Lubec, G., & Singewald, N. (2007). [Fetal Down Syndrome Brains Exhibit Aberrant Levels of Neurotransmitters Critical for Normal Brain Development](#), 120(6).

56 - Pacífico, S.L., Leite, H.P., & Carvalho, W.B. (2005). [A suplementação de glutamina é benéfica em crianças com doenças graves?](#) *Rev. Nutr.*, Campinas, 18(1), 95-104.

57 - Rao, T.S.S., Asha, M.R., Ramesh, B.N., & Rao, K.S.J. (2008). [Understanding nutrition, depression and mental illnesses](#). *Indian J Psychiatry*, 50(2), 77-82.

58 - Lopes, B.S., Gomes, L., Moraes, C.F., Carvalho, G.A., & Alves, V.P. (2014). [A Síndrome de Down e o processo de envelhecer](#): revisão sistemática. *Revista Kairós Gerontologia*, 17(4), 141-155.

59 - Muchová, J, Zitnanová, I., & Duracková, Z. (2014). [Oxidative Stress and Down Syndrome. Do Antioxidants Play a Role in Therapy?](#) *Physiol. Res.*, 63, 535-542.

60 - Meguid, N.A., Zaki, E.R., Shahein, Y.E., Hamed, R.R., Guneidy, R.A., Anwar, M., & Mohamed, O.S. (2015). [Antioxidant activity in Egyptian children with Down syndrome before and after nutritional supplementation.](#) *J. Chem. Pharm. Res.*, 7(2),324-331.

61 - Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). [Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.](#) *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1), 44-84.

62 - Pallardó, F.V., Lloret, A., Lebel, M., d'Ischia, M., et al. (2010). [Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related genetic diseases: Ataxia–Telangiectasia, Down Syndrome, Fanconi Anaemia and Werner Syndrome.](#) *Biogerontology*, 11, 401–419.

63 - Pagano, G., & Castello, G. (2012). [Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome.](#) *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 724, 291–299.

64 - Valenti, D, Tullo, A., Caratozzolo, M.F., et al. (2010). [Impairment of F1F0-ATPase, adenine nucleotide translocator and adenyl-ate kinase causes mitochondrial energy deficit in human skin fibroblasts with chromosome 21 trisomy.](#) *Biochem. J.*, 431, 299–310.

65 - Valenti, D, Manente, G.A., Moro, L., et al (2011). [Deficit of complex I activity in human skin fibroblasts with chromosome 21 trisomy and overproduction of reactive oxygen species by mitochondria: involvement of the cAMP/PKA signalling pathway](#). *Biochem. J.*, 435, 679–688.

66 - Pereira, T.C., & Hessel, G. (2009). [Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas](#). *Rev Paul Pediatr*, 27(3), 322-328.

67 - Aguilar-da-Silva, R. H., Moraes, T. P., & Moraes, G. (2003). [Implicações do estresse oxidativo sobre o metabolismo eritrocitário de pessoas com Síndrome de Down](#). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 25(4), 231–237.

68 - Strain, J.J., & Ashman, K.D. Minerais e Oligoelementos (2005). In: Gibney, M.J., Forster, H.H., & Kok, F.J. *Introdução à nutrição humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 186.

69 - Butterfield, D.A., Di Domenico, F., Swomley, A. M., Head, E., & Perluigi, M. (2014). [Redox proteomics analysis to decipher the neurobiology of Alzheimer-like neurodegeneration](#): overlaps in Down's syndrome and Alzheimer's disease brain. *The Biochemical Journal*, 463(2), 177–189.

70 - Di Domenico, F., Coccia, R., Cocciolo, A., Murphy, P., Cenini, G., Head, E., et al. (2013). [Impairment of proteostasis network in Down syndrome prior to the development of Alzheimer's disease neuropathology](#): Redox proteomics analysis of

human brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832(8).

71 - Dai, Q., Borenstein, A. R., Wu, Y., Jackson, J. C., & Larson, E. B. (2006). [Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's Disease](#): The Kame Project. *The American Journal of Medicine*, 119(9), 751–759.

72 - Bookheimer, S.Y., Renner, B.A., Ekstrom, A., et al. (2013). [Pomegranate Juice Augments Memory and fMRI Activity in Middle-Aged and Older Adults with Mild Memory Complaints](#). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, ID 946298, 14p.

73 - Subash, S., Essa, M.M., Al-Asmi, A., Al-Adawi, S., Vaishnav, R., Braid, N., et al. (2014). [Pomegranate from Oman Alleviates the Brain Oxidative Damage in Transgenic Mouse Model of Alzheimer's disease](#). *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(4), 232–238.

74 - Akbar, M., Song, B.J., Essa, M.M., & Khan, M.A. (2015). [Pomegranate](#): An ideal fruit for human health. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis*, 5, 141-3.

75 - Subash, S., Braid, N., Essa, M.M., et al. (2015). [Long-term \(15 mo\) dietary supplementation with pomegranates from Oman attenuates cognitive and behavioral deficits in a transgenic mice model of Alzheimer's disease](#). *Nutrition*, 31(1), 223-229.

76 - Valenti, D., De Rasmio, D., Signorino, A., Rossi, L., et al. (2013). [Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative phosphorylation deficit and promotes mitochondrial biogenesis in human cells from subjects with Down's syndrome.](#) *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832, 542-552.

77 - Choong, X. Y., Tosh, J. L., Pulford, L. J., & Fisher, E. M. C. (2015). [Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models.](#) *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.

78 - Tyrrell, J., Cosgrave, M., McCarron, M., et al. (2001). [Dementia in people with Down's syndrome.](#) *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 1168-1174.

79 - Visser, F.E., Aldenkamp, A.P., vanHuffelen, A.C., Kuilman, M., & Overweg, J. (1997) [Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome.](#) *American Journal on Mental Retardation*, 101, 400-412.

80 - McCarron, M., McCallion, P., Reilly, E., & Mulryan, N. (2014). [A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome.](#) *Journal of Intellectual Disability Research*, 58, 61-70.

81 - Coppus, A., Evenhuis, H., Verbene, G.J., et al. (2006). [Dementia and mortality in persons with Down's syndrome.](#) *Journal of Intellectual Disability Research*, 50, 768-777.

82 - Gil-Bea, F.J., Gerenu, G., Aisa, B., Kirazov, L.P., Schliebs, R., & Ramirez, M.J. (2012). [Cholinergic denervation exacerbates amyloid pathology and induces hippocampal atrophy in Tg2576 mice](#). *Neurobiol. Dis.*, 48, 439–446.

83 - Latta, C.H., Brothers, H.M., & Wilcock, D.M. (2014). [Neuroinflammation in Alzheimer's disease](#); A source of heterogeneity and target for personalized therapy. *Neuroscience*, 27(302), 103-111.

84 - Lawrence, T. (2009). [The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation](#). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 1:a001651.

85 - Rosenblum, W.I. (2014). [Why Alzheimer trials fail: removing soluble oligomeric beta amyloid is essential, inconsistent, and difficult](#). *Neurobiol. Aging*, 35, 969–974.

86 - Ramos-Kuri, M., & Salgado-Sánchez, E. (2015). [Avances moleculares en el síndrome de Down y su posible aplicación en neurología](#). *Arch Neurocién (Mex)*, 20, 65-78.

87 - Perini, G., Della-Bianca, V., Politi, V., et al. (2002). [Role of p 75 neurotrophin receptor in the neurotoxicity by beta-amyloid peptides and synergistic effect of inflammatory cytokines](#). *J Exp Med.*, 195:907–18.

88 - Chan S. L., Pedersen W. A., Zhu H., Mattson M. P. (2002). [Numb modifies neuronal vulnerability to amyloid beta-peptide in an isoform-specific manner by a](#)

[mechanism involving altered calcium homeostasis](#): implications for neuronal death in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.*, 1, 55–67.

89 - Rissman, R.A., & Mobley, W.C. (2011). [Implications for treatment](#): GABA_A receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 117(4), 613-622.

90 - Arundine M, Tymianski M. (2004). [Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury](#). *Cell. Mol. Life Sci.*, 61, 657–668.

91 - Rissman, R.A., De Blas, A.L., & Armstrong, D.M. (2007). [GABA\(A\) receptors in aging and Alzheimer's disease](#). *J. Neurochem.*, 103, 1285–1295.

92 - Nathan, P.J., Lu, K., Gray, M., & Oliver, C. (2006). [The neuropharmacology of L-theanine\(N-ethyl-L-glutamine\): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent](#). *J Herb Pharmacother.*,6(2),21-30.

93 - Sumathi, T., Shobana, C., Thangarejeswari, M., & Usha, R. (2015). [Protective effect of L-Theanine against aluminium induced neurotoxicity in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of rat brain](#) – histopathological, and biochemical approach. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(1).

94 - Rubio-Perez, J.M., Albaladejo, M.D., Zafrilla, P., et al. (2015). [Effects of an antioxidant beverage on biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's patients](#). *European Journal of Nutrition*, in press, 1-12.

95 - Choi, D.Y., Lee, Y.J., Hong, J.T., et al. (2012). [Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease](#). *Brain Research Bulletin*, 87, (2-3), 144-153.

96 - Karunaweera, N., Raju, R., Gyengesi, E., & Münch, G. (2015). [Plant polyphenols as inhibitors of NF-κB induced cytokine production](#) - a potential anti-inflammatory treatment for Alzheimer's disease? *Front. Mol. Neurosci.*, 16 junho.

97 - Masci, A., Mattioli, R., Costantino, P., Baima, S., et al. (2015). [Neuroprotective Effect of Brassica oleracea Sprouts Crude Juice in a Cellular Model of Alzheimer's Disease](#). *Oxid Med Cell Longev.*, ID 781938.

98 - Fenech, M. (2012). Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 733(1), 21-33.

99 - Dominguez-Salas, P., Moore, S.E., Baker, M.S., Bergen, A.W., et al. (2014). [Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles](#). *Nat Commun*, 29(5), 2746.

100 - Velazquez, R., Ash, J. A., Powers, B. E., Kelley, C. M., Strawderman, M., Luscher, Z. I., et al. (2013). [Maternal choline supplementation improves spatial learning and adult hippocampal neurogenesis in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome](#). *Neurobiology of Disease*, 58, 92–101.

101 - Kelley, C.M., Ash, J.A., Powers, B.E., Velazquez, R., Alldred, M.J., Ikonomic, M.D., et al. (2016). [Effects of Maternal Choline Supplementation on the Septohippocampal Cholinergic System in the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome](#). *Current Alzheimer Research*, 13(1), 84–96.

102 - Zhu, C., Wu, T., Jin, Y., Huang, B., Zhou, R., Wang, Y., et al. (2015). [Prenatal choline supplementation attenuates spatial learning deficits of offspring rats exposed to low-protein diet during fetal period](#). *Journal of Nutritional Biochemistry*, In Press.

103 - Moon, J., Chen, M., Gandhi, S.U., Strawderman, M., et al. (2010). [Perinatal choline supplementation improves cognitive functioning and emotion regulation in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome](#). *Behavioral Neuroscience*, 124(3), Jun 2010, 346-361.

104 - Yan, J., Jiang, X., West, A.A., et al. (2012). [Maternal choline intake modulates maternal and fetal biomarkers of choline metabolism in humans](#). *Am. J. Clin. Nutr.*, 95, 1060-1071.

105 - Wozniak, J. R., Fuglestad, A. J., Eckerle, J. K., Fink, B. A., Hoecker, H. L., Boys, C. J., et al. (2015). [Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial](#). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(5), 1113–1125.

106 - Institute of Medicine. [DRI DIETARY REFERENCE INTAKES](#) - Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: *National Academic Press*.

107 - Quadri, P., Fragiaco, C., Pezzati, R., et al. [Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia](#). *Am. J. Clin. Nutr.*, 80(1), 114-122.

108 - Bydlowski, S.P., Magnanelli, A.C., & Chamone, D.A. (1998). [Hyperhomocysteinemia and vaso-occlusive diseases](#). *Arq Bras Cardiol.*, 71(1), 69-76.

109 - Naber, M., Hommel, B., & Colzato, L. S. (2015). [Improved human visuomotor performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study](#). *Scientific Reports*, 5, 13188.

110 - Declerck, K., Szic, K.S., Palagani, A., et al. (2016). [Epigenetic Control of Cardiovascular Health by Nutritional Polyphenols Involves Multiple Chromatin-Modifying Writer-Reader-Eraser Proteins](#). *Current Topics in Medical Chemistry*, in press.

111 - Scala, I., Granese, B., Sellitto, M., et al. (2006). [Analysis of seven maternal polymorphisms of genes involved in homocysteine/folate metabolism and risk of Down syndrome offspring](#). *Genetics in Medicine*, 8 (7), 409-416.

112 - Sheth, J.J., & Sheth, F.J. (2003). [Gene polymorphism and folate metabolism: a maternal risk factor for Down syndrome](#). *Indian Pediatrics*, 40(2), 115–123.

113 - James, S. J., Pogribna, M., Pogribny, I. P., Melnyk, S., Hine, R. J., Gibson, J. B., et al. (1999). [Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome](#). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(4), 495–501.

114 - Blom, H.J. and Smulders, Y. (2011) [Overview of homocysteine and folate metabolism, with special references to cardiovascular disease and neural tube defects](#). *J. Inherit. Metab. Dis.* 34, 75–81.

115 - Depeint, F., Bruce, R., Shangari, N., et al. (2006). [Mitochondrial function and toxicity: Role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways](#). *Chemical-biological interactions*, 163(1), 113-132.

116 - Manavifar, L., Karimooy, H.N., Jamali, J., et al. (2013). [Homocysteine, Cobalamin and Folate Status and their Relations to Neurocognitive and Psychological Markers in Elderly in Northeastern of Iran](#). *Iran J Basic Med*, 16(6), 772-780.

117 - Sukla, K.K., Jaiswal, S.K., Rai, A.K., Mishra, O.P., Gupta, V., Kumar, A., & Raman, R. (2015). [Role of folate-homocysteine pathway gene polymorphisms and nutritional cofactors in Down syndrome](#): A triad study. *Hum Reprod.*, 30(8), 1982-93.

118 - Whalley, L.J., Duthie, S.J., Collins, A.R., et al. (2014). [Homocysteine, antioxidant micronutrients and late onset dementia](#). *Eur J Nutr.*, 53(1), 277-85.

119 - Baggot, P.J., Baggot, R.M., Kim, T., & Shoemaker, J.D. (2013). [Biotin-Related Metabolites In Normal And Down Syndrome Amniotic Fluid](#). *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*, 17(2).

120 - Brasil (2008). Rodriguez-Amaya, D.B., Kimora, M., & Amaya-Farfan, J. [Fontes brasileiras de carotenóides](#). Ministério do Meio Ambiente, 100p.

121 - Mustafa Nachvak, S., Reza Neyestani, T., Ali Mahboob, S., Sabour, S., Ali Keshawarz, S., & Speakman, J. R. (2014). [α-Tocopherol supplementation reduces biomarkers of oxidative stress in children with Down syndrome](#): a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(10), 1119–1123.

122 - Mestre, I.S. (2015). [Controversial effect of vitamin E supplementation in subjects with Down Syndrome](#). University Autònoma de Barcelona.

123 - Dalton, A. (2012). [Multicenter Vitamin E Trial in Aging Persons With Down Syndrome](#). *Clinical trial* NCT01594346.

124 - Mecocci, P., Polidori, M.C. (2012). [Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease](#). *Biochemica et Biophysica acta*, 1822(5), 631-8.

125 - Institute of Medicine (2001a). [Dietary Reference Intakes: Vitamins](#). Washington, D.C.: *National Academic Press*.

126 - Institute of Medicine (2001b). [Dietary Reference Intakes: Elements](#). Washington, D.C.: *National Academic Press*.

127 - Wilke, B.C. (1998). Síndrome de Down. *J Biomolec Me Free Rad*, 4(2), 39-43.

128 - Cabrera, A.J.R. (2015). [Zinc, aging, and immunosenescence: an overview](#). *Pathobiology of aging & age-related diseases*, 9p.

129 - Singh, K., Connors, S.L., Macklin, E.A., et al. (2015). [Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder \(ASD\)](#). *PNAS*, 111(43).

130 - Ho, L., Chen, L.H., Wang, J., et al. (2010). [Heterogeneity in Red Wine Polyphenolic Contents Differentially Influences Alzheimer's Disease-type Neuropathology and Cognitive Deterioration](#). *J Alzheimers Dis*, 16(1), 59-72.

131 - Nichols, W.N. (2014). [Hyperphosphorylation of Tau Protein in Down's Dementia and Alzheimer's Disease: Methylation and Implications in Prevention and Therapy](#). *Alzheimer's disease & Parkinsonism*, 4(5), 8p.

132 - Porat, Y., Abramowitz, A., Gazit, E. (2006). [Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism](#). *Chem Biol Des*, 67(1), 27-37.

133 - Abeysekera, I., Thomas, J., Georgiadis, T.M., et al. (2016). [Differential effects of Epigallocatechin-3-gallate containing supplements on correcting skeletal defects in a Down syndrome mouse model](#). *Molecular Nutrition & Food Research*, in press.

134 - Hartman, R.E., Shah, A., Fagan, A.M., et al. (2006). [Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease](#). *Neurobiology of Disease*, 24(3), 506-515.

135 - Rojanathammanee, L., Puig, K.L., & Combs, C.K. (2013). [Pomegranate polyphenols and extract inhibit nuclear factor of activated T-cell activity and microglial activation in vitro and in a transgenic mouse model of Alzheimer disease](#). *J. Nutr.*, 143(5), 597-605.

136 - Akhondzadeh, S., Sabet, M.S., Harirchian, M.H., et al. (2010). [Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial](#). *J Clin Pharm Ther.*, 35(5), 581-588.

137 - Qui, P., Man, S., Liu, J., et al. (2016). [Overdose intake of curcumin initiates the unbalanced state of bodies](#). *J Agric Food Chem*, 6(64), 2765-2771.

138 - Morelli, S., Salerno, S., Piscioneri, A., et al. (2016). [Neuronal membrane bioreactor as a tool for testing crocin neuroprotective effect in Alzheimer's disease](#). Chemical engineering journal, in press.

139 - Coppola, M.M., & Turnes, C.G. (2004). [Probióticos e resposta imune](#). *Ciência Rural*, 34(4), 1297-1303.

140 - Fricke, W.F. (2014). [The more the merrier?](#) Reduced fecal microbiota diversity in preterm infants treated with antibiotics. *Journal of Pediatrics*, 165, 8–10.

141 - La Rosa, P.S., Warner, B.B., Zhou, Y., Weinstock, G.M., Sodergren, E., Hall-Moore, C.M., et al. (2014). [Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut](#). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 12522–12527.

142 - Lage, D.G., & Brito, G.A.P. (2012). A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistência à insulina. *Rev. Bras. Obes. Nutr. & Emagrecimento*, 6(31), 31-34.

143 - Busciglio, J., Peleman, A., Wong, C., et al. (2002). [Altered Metabolism of the Amyloid \$\beta\$ Precursor Protein Is Associated with Mitochondrial Dysfunction in Down's Syndrome](#). *Neuron*, 33(5), 677-688.

144 - Ramakrishna, N., Meeker, H.C., & Brown, W.T. (2016). [Novel Epigenetic Regulation of Alpha-Synuclein Expression in Down Syndrome](#). *Mol Neurobiol*, 53(1), 155-162.

145 - Xu, Y., Li, W., Liu, X., et al. (2013). [Identification of dysregulated microRNAs in lymphocytes from children with Down syndrome](#). *Gene*, 530(2), 278-286.

Parte 2 - Autismo

O Autismo é um Transtorno Global do Desenvolvimento (também chamado de Transtorno do Espectro Autista), caracterizado por alterações significativas na comunicação, na interação social e no comportamento da criança. Essas alterações levam a importantes dificuldades adaptativas e aparecem antes dos 03 anos de idade, podendo ser percebidas, em alguns casos, já nos primeiros meses de vida. As causas ainda não estão claramente identificadas, porém já se sabe que o autismo é mais comum em crianças do sexo masculino e independente da etnia, origem geográfica ou situação socioeconômica ([Brasil, 2011](#)).

Preparamos *podcasts* sobre o assunto para você. Para ouvir [clique aqui](#).

Introdução

Primeiramente descrito em 1943, o autismo é uma desordem do desenvolvimento. O mesmo pode afetar a capacidade de comunicação verbal e não verbal, as interações sociais, a capacidade de fornecer respostas adequadas ao ambiente e às situações corriqueiras da vida. Para o diagnóstico do transtorno são utilizadas observações clínicas associadas a critérios apresentados no manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais ([DSM-5](#)), na [escala CARS](#) (*Childhood Autism Rating Scale* - Escala de Pontuação para Autismo na Infância), no modelo de processamento sensorial de [Dunn \(2001\)](#) ou no ADOS¹.

A consciência de que as manifestações comportamentais são heterogêneas e de que existem diferentes graus de acometimento, assim como múltiplos fatores etiológicos envolvidos, deu origem ao termo Transtornos do Espectro do Autismo - TEA².

A variedade de apresentações do autismo é tão grande que não se encontram duas pessoas autistas com as mesmas dificuldades e habilidades³. Contudo, em geral, observam-se déficits em três domínios principais: (1) interação social e relacionamento social, comunicação verbal e não verbal; (2) interesse restrito e/ou repetitivo ou comportamentos estereotipados; (3) resistência a mudanças⁴.

O número de crianças diagnosticadas com TEA aumentou em mais de 10 vezes nos últimos 40 anos, fato que se atribui ao aumento da conscientização, do maior

conhecimento acerca da condição, do alargamento dos critérios diagnósticos⁵ e de fatores ambientais modernos.

Nos Estados Unidos houve um aumento de 1 caso em 150 pessoas, em 1992, para⁶ 1 em 45 em 2014⁷. O mesmo é cinco vezes mais comum em homens do que em mulheres. Não parecem existir diferenças em relação ao nível socioeconômico ou entre culturas⁸.

A maior parte das crianças é diagnosticada por volta dos 4 anos, idade considerada tardia. Quanto mais precoce o diagnóstico, mais cedo iniciam-se as intervenções que podem acelerar o desenvolvimento¹.

As causas ainda não estão claramente definidas, apresentando-se como um grande desafio para a ciência. Embora não haja uma malformação cerebral, estudos recentes têm observado mudanças em algumas áreas do cérebro de pacientes com TEA, as quais acontecem principalmente durante o desenvolvimento do cérebro fetal ou na 1ª infância. Fatores genéticos parecem ser responsáveis por 50% dos casos de autismo. Estudo recente mostrou que crianças suecas que possuem um irmão autista possuem 10 vezes mais chances de desenvolverem uma desordem do espectro autista do que crianças que possuem apenas irmãos neurotípicos⁹.

Como indivíduos com TEA frequentemente apresentam desordens de caminhos metabólicos, como metilação, transulfuração, estresse oxidativo e acidose láctica¹⁰, o [sequenciamento genético](#) vem sendo proposto. A identificação de mutações ou alterações genéticas em vias metabólicas previamente descritas facilitaria o tratamento, que seria mais específico e individualizado.

Existem centenas de genes candidatos a causadores dos TEA. Contudo, a busca pelos genes candidatos é complicada à medida que mutações ou inativações de cada um deles, como EN2, GABRB3, FOXP2, STARD6, ABCA10, RNF32, ^{CLYBL}, C17orf57, DPP4, SLC22A14, ABCB5, PKHD1L1, PAH, AMT e SPTBN5^{11,12,13} explicariam apenas um dos sintomas observados. Mutações em receptores de neurotransmissores também são relatadas em indivíduos com TEA¹⁴.

Outro fator que começa a ser investigado é a exposição androgênica neonatal. A hipótese sugere que mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP), condição associada ao excesso de hormônios androgênicos circulantes aumentaria o risco de desenvolvimento de TEA. De fato, estudo publicado em 2015 por [Kosidou e colaboradores](#) mostrou que a presença de SOP aumentou o risco de autismo em 59%¹⁵.

Desta forma, sugere-se que mães de crianças com autismo investiguem a presença de SOP e busquem tratamento antes de engravidar novamente. Do ponto de vista nutricional, a principal recomendação é a perda de peso, no caso de excesso de peso ou obesidade e redução do índice glicêmico da dieta¹⁶, para controle dos níveis de insulina. A síndrome metabólica também está associada à SOP¹⁷ devendo ser adequadamente tratada antes da gestação.

Além da genética e da inflamação, fatores ambientais podem modular a expressão fenotípica¹⁸. Evidências apontam para o fato de que a combinação de uma genética favorável associada a certas condições ambientais contribui para mudanças no desenvolvimento do cérebro. A exposição do cérebro em

desenvolvimento a toxinas, provenientes do intestino, medicamentos, vacinas, metais pesados¹⁰ ou infecções, principalmente no período pré-natal parecem estar envolvidos no desenvolvimento de TEA¹⁹.

Dúvidas persistem nesta área, uma vez que as pesquisas ainda não foram capazes de esclarecer se a exposição a metais pesados, como o mercúrio, aumentam as chances de desenvolvimento de TEA ou se estes indivíduos possuem menor tolerância a tais metais. A proximidade de moradia a fábricas que utilizam mercúrio aumenta o risco de desenvolvimento de TEA.

Existem também relatos de que o timerosal, substância à base de mercúrio, frequentemente utilizado para preservar vacinas de sarampo, rubéola e catapora²⁰, também aumentaria o desenvolvimento dos transtornos. Outros autores discordam dessa associação²¹, uma vez que na Dinamarca, país que não vacina mais as crianças contra estas doenças, o número de novos casos é o mesmo de países que vacinam as crianças. Contudo, este estudo é bastante criticado por não ter avaliado os diferentes tipos de vacina administradas às crianças do país e não ter distinguido os diferentes tipos de autismo.

Outros estudos ligam a disbiose (desequilíbrio da microbiota intestinal) à maior produção de toxinas e problemas gastrointestinais persistentes, que contribuem para a inflamação crônica do organismo²². A disbiose aumenta a permeabilidade intestinal, facilitando a entrada de toxinas, provenientes do metabolismo bacteriano e de fungos, na corrente sanguínea, o que pode contribuir para disfunções imunes e para a instabilidade do sistema nervoso^{23,24}.

Hipersensibilidades alimentares aumentam a inflamação intestinal e a [disbiose](#). Desta forma, apesar de polêmicos, muitos autores propõem a eliminação de determinados grupos de alimentos da dieta com o objetivo de reduzir os sintomas do espectro autista²⁵. Doenças metabólicas não tratadas, como a fenilcetonúria, também correlacionam-se com o desenvolvimento do autismo²⁶.

A visão integrativa (Figura 1) que considera que os transtornos do espectro do autismo são influenciados por diferentes desordens inflamatórias, multisistêmicas (trato digestório, cérebro, sistema imune e metabolismo) abre espaço para uma abordagem terapêutica ampliada²⁷.

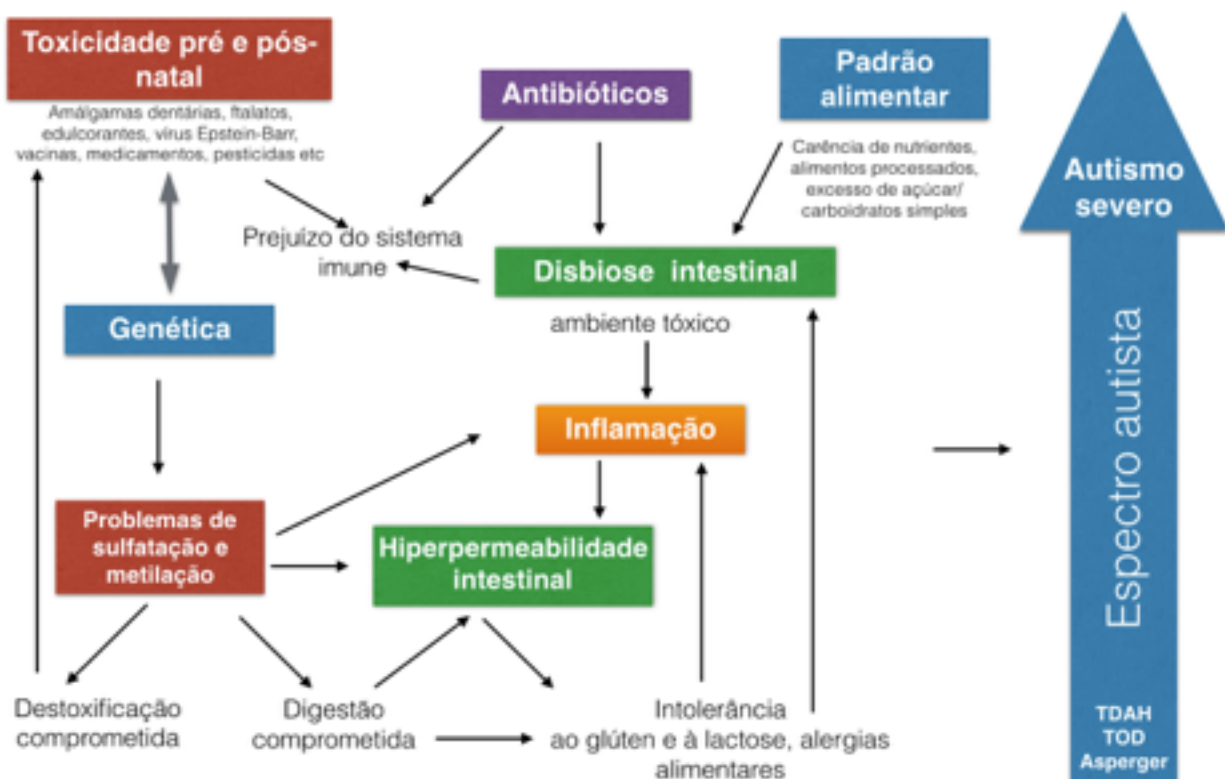


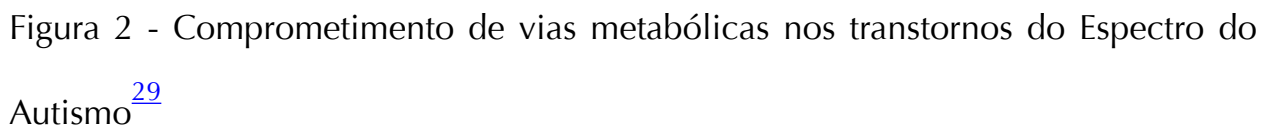
Figura 1 - Hipóteses causais dos Transtornos do Espectro Autista

TOD = Transtorno de oposição e desafio

TDAH = Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade

Diferentes protocolos de tratamento vêm sendo desenvolvidos e testados de forma colaborativa por pais, cientistas e profissionais de saúde. É o exemplo do protocolo DAN! (*Defeat autism now!* ou “Derrote o autismo agora!”). Esta e outras abordagens consideram o estresse oxidativo, a metilação inadequada e os distúrbios de sulfatação como importantes fatores na gênese da doença²⁸.

As vias bioquímicas de sulfatação, metilação e transulfatação são interdependentes e fundamentais para processos como a destoxificação, eliminação de metais pesados, função imune, função celular e metabólica, desenvolvimento neurológico e integridade da mucosa intestinal (Figura 1). Desordens nesses mecanismos podem estar comprometidas nos indivíduos com Transtorno do Espectro do Autismo²⁹.



A metilação do DNA é reconhecida como um mecanismo regulador importante durante o desenvolvimento, particularmente no período embrionário. No autismo, observa-se, por exemplo, um decréscimo nos níveis de S-adenosil metionina (SAME). A SAME é doadora universal de grupamentos metil (CH₃), fundamental

para a síntese de creatina, fosfolipídios e neurotransmissores^{30,31}. Por outro lado, observa-se um aumento da S-adenosil homocisteína (SAH) e da homocisteína, metabolizada pelo ciclo da remetilação ou pela via da transulfuração.

Altas concentrações de SAH inibem o ciclo da metionina, pela limitação da enzima metionina-sintetase. A atividade desta enzima é necessária para a ativação do receptor de dopamina D4, que promove a atenção e sincronização neuronal³². O mau funcionamento da dopamina em razão da metilação insuficiente também contribui para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)³³.

A transulfatação lida também com substâncias envolvidas na destoxificação (eliminação de toxinas) e função antioxidante. A cisteína participa da formação de glutathione, um importante antioxidante. Participa também da formação de sulfato (Figura 2). Caso haja redução da produção de sulfato a fase II da destoxificação é comprometida. O sulfato é uma molécula ligada ao enxofre. A mesma precisa ser convertida a sua forma ativa, fosfoadenosil fosfosulfato (PAPS), a qual está envolvida nos processos de respiração celular, destoxificação, digestão, manutenção da integridade da barreira intestinal e hemato-encefálica, síntese de ácidos biliares, enzimas, proteínas e tecidos (Figura 1).

As células da glia fazem parte do sistema nervoso. Dão sustentação, alimentam e protegem neurônios e destroem substâncias estranhas que chegam ao cérebro. A formação dessas células exigem grande quantidade de sulfato. Assim, problemas na sulfatação perpetuam desequilíbrios e dificuldades na destoxificação, inclusive no cérebro, assunto que será discutido no próximo capítulo, sobre [toxinas e estresse oxidativo](#).

A via de transmetilação da metionina também é mostrada na Figura 1. Nesta via, a homocisteína é convertida em metionina pela metilação da metionina sintase, em uma reação dependente de vitamina B12 e 5-metilhidrofolato (5-MTHF ou MTF), que é o doador do grupamento metil. Estudos mostram que alguns indivíduos no espectro do autismo são afetados por polimorfismos do gene MTHF redutase, que reduz o 5,10-metileno-THF em 5-MTHF^{34,35}. Desta forma, a suplementação de 5-MTHF (forma ativa da vitamina B9) ou ácido fólico pode ser necessária, assim como acontece na síndrome de Down.

Diversos nutrientes são necessários para metilação, como os aminoácidos metionina e cisteína, as vitaminas colina, B12 e ácido fólico e o mineral magnésio. Para a transulfatação é fundamental a adequação de vários nutrientes, incluindo B6, magnésio e zinco. Na sulfatação o molibdênio é o cofator enzimático. A limitação dos nutrientes por baixo consumo, absorção ou polimorfismos que prejudiquem o funcionamento de enzimas provocam prejuízos da maioria dos processos metabólicos, condições relatadas em estudos com TEA³⁶.

O foco deste livro está na alimentação e suplementação. Contudo, devido à natureza dos Transtornos Globais do Desenvolvimento, as intervenções são múltiplas e envolvem equipe multidisciplinar³⁷. Diferentes profissionais trabalharão aspectos como o estímulo do desenvolvimento social e comunicativo, o aprimoramento do aprendizado e da capacidade de solucionar problemas, a diminuição das estereotipias e comportamentos agressivos³⁸, além da correção de carências nutricionais.

Revisão de [Rossignol \(2009\)](#) mostrou que tratamentos alternativos como yoga, acupuntura, neurofeedback, homeopatia, dentre outros, contribuem para a

melhoria dos pacientes. Massagens, por exemplo, melhoram a hiperatividade e a interação social e reduz as estereotipais. Já a musicoterapia melhora a comunicação, as alterações comportamentais e o contato visual^{[39](#)}.

Toxinas e estresse oxidativo

O organismo humano é exposto diariamente a uma grande quantidade de compostos estranhos, denominados xenobióticos. Estas substâncias podem ser absorvidas pelos pulmões, pela pele ou pelo intestino, como é o caso de drogas, fármacos, alimentos e bebidas. Algumas dessas substâncias são inofensivas, mas outras são tóxicas quando se acumulam no organismo. O corpo tem, portanto, mecanismos para a destoxificação (eliminação) destas substâncias. As reações químicas necessárias à eliminação destes compostos estranhos podem ser didaticamente explicadas em duas fases.

As reações de fase 1 convertem o xenobiótico, geralmente lipossolúvel em uma substância solúvel em água, possibilitando sua eliminação por meio, principalmente, da urina ou da bile. Este processo é denominado biotransformação. A fase 1 é realizada por várias enzimas, que catalisam (aceleram) reações, como as de oxidação, hidrólise e redução. A fase 2 consiste na neutralização da possível reatividade das substâncias geradas na fase 1 e torná-las hidrossolúveis para que a eliminação seja possível (Figura 3).

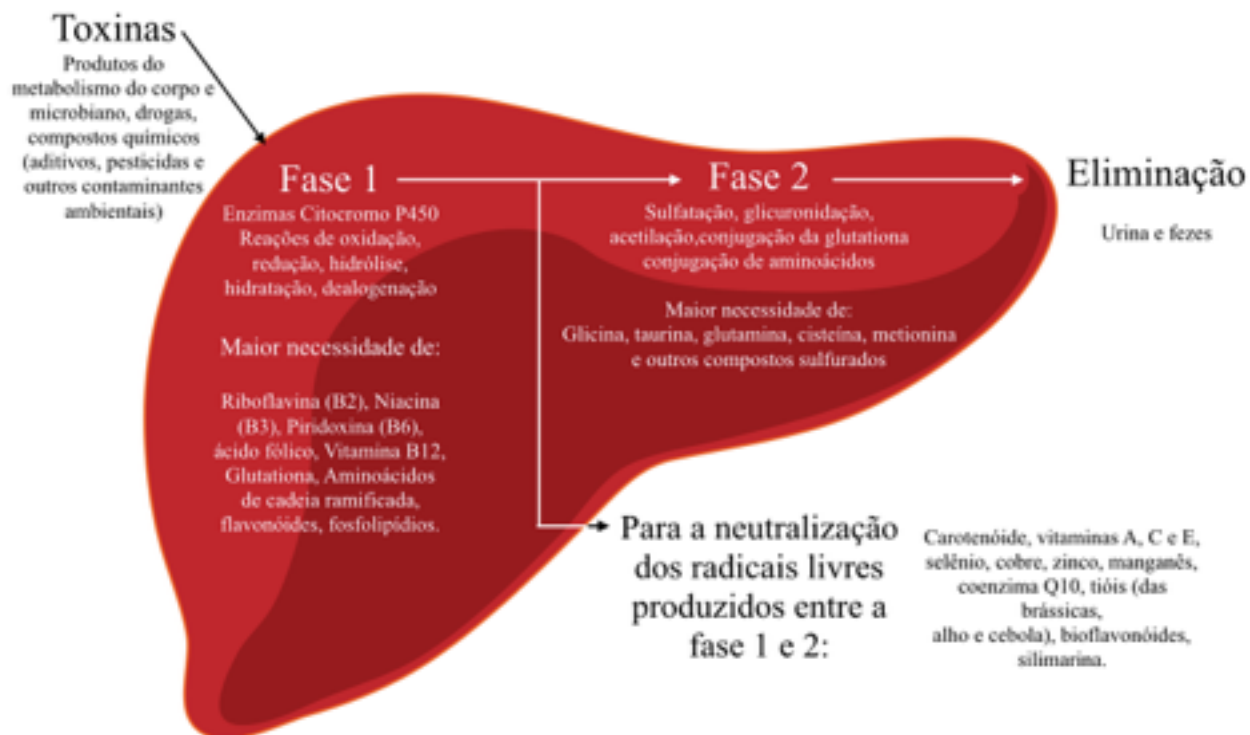


Figura 3 - Fases da biotransformação e nutrientes importantes⁴⁰

Dica: Ouça o Podcast Farmacotécnica sobre a destoxificação clicando na imagem abaixo.



Figura 4 - Podcast Farmacotécnica

Defeitos geneticamente determinados no metabolismo da fase 1 e 2 são relatados na literatura. Com isso, a capacidade de destoxificação é comprometida e o acúmulo de compostos tóxicos é maior. Sintomas de sobrecarga hepática incluem: hipersensibilidade a substâncias químicas (múltiplas), queixas digestivas, baixa tolerância a alimentos gordurosos, sonolência após a alimentação, constipação, problemas cutâneos ou músculo-esqueléticos, icterícia, anorexia, gosto metálico na boca, dores de cabeça e estresse emocional.

Polimorfismos de enzimas importantes para a biotransformação/destoxificação são relatados em estudos realizados em indivíduos com TEA⁴¹. Este conhecimento levanta a hipótese de que metais pesados, não eliminados, poderiam desencadear alterações tóxicas no organismo de pessoas com TEA⁴². De fato, crianças no espectro do autismo apresentam um aumento da carga corporal de mercúrio. O mercúrio inibe ligantes da cisteína na metalotioneína (MT), proteína que se liga a íons metálicos, tais como cobre e zinco e é responsável pela eliminação de metais tóxicos⁴³.

A contaminação pelo mercúrio pode se originar de vacinas que contenham timerosal, um conservante com 49,6% de etilmercúrio⁴⁴. Apesar de o mercúrio ter sido removido da maioria das vacinas na América do Norte e Europa, ainda é utilizado no Brasil. Polimorfismo para genes GST tornam os indivíduos mais sensíveis ao timerosal e estão associados ao autismo de diferentes graus^{45,46,47}.

O consumo de alimentos (como peixes gordurosos), suplementos (como ômega-3) contaminados por mercúrio, obturações dentárias de amálgama e

corantes alimentares, como o amarelo tartrazina são outras fontes de contaminação por mercúrio. O excesso desse metal pesado conduz à deficiência de zinco e aumenta o estresse oxidativo. A exposição cerebral ao excesso de radicais livres prejudica a aprendizagem e aumenta o comportamento hiperativo (desatenção e impulsividade) tanto em indivíduos com TDAH quanto na população neurotípica⁴³.

As reações de intoxicação por mercúrio são semelhantes a sintomas comuns em indivíduos com TEA, incluindo abano das mãos, balanço e andar incessante e sobre a ponta dos pés, aumento da sensibilidade para barulhos e odores fortes, interrupção do desenvolvimento da fala, dificuldades no contato visual, redução do tônus muscular, dificuldades com o sono, problemas de concentração, memória, maior irritabilidade, depressão, ansiedade, aumento da agressividade⁴⁴, além de disfunções imunológicas⁴⁸.

A menor capacidade de destoxificação, principalmente na fase 2 da biotransformação, resulta em maior acúmulo de radicais livres (Figura 1). Marcadores de estresse oxidativo e elevados níveis de citocinas inflamatórias são observados no autismo^{32,49}.

Radicais livres são importantes, participam da geração de energia na cadeia transportadora de elétrons e, em alguns tipos de células, têm a capacidade de eliminar bactérias invasoras. Contudo, passam a ter um efeito prejudicial se excessivamente aumentados, alterando membranas celulares, acelerando o envelhecimento, enfraquecendo o sistema imune. No cérebro, o estresse oxidativo contribui para a inflamação⁵⁰ e degeneração de neurônios⁵¹, o que contribui para o aparecimento de sintomas clássicos dos TEA³². Os mecanismos de defesa

antioxidante normais contra essas agressões (glutathione, vitamina E, C e carotenóides) encontram-se frequentemente diminuídos em indivíduos autistas, agravando o dano oxidativo no tecido cerebral³⁶.

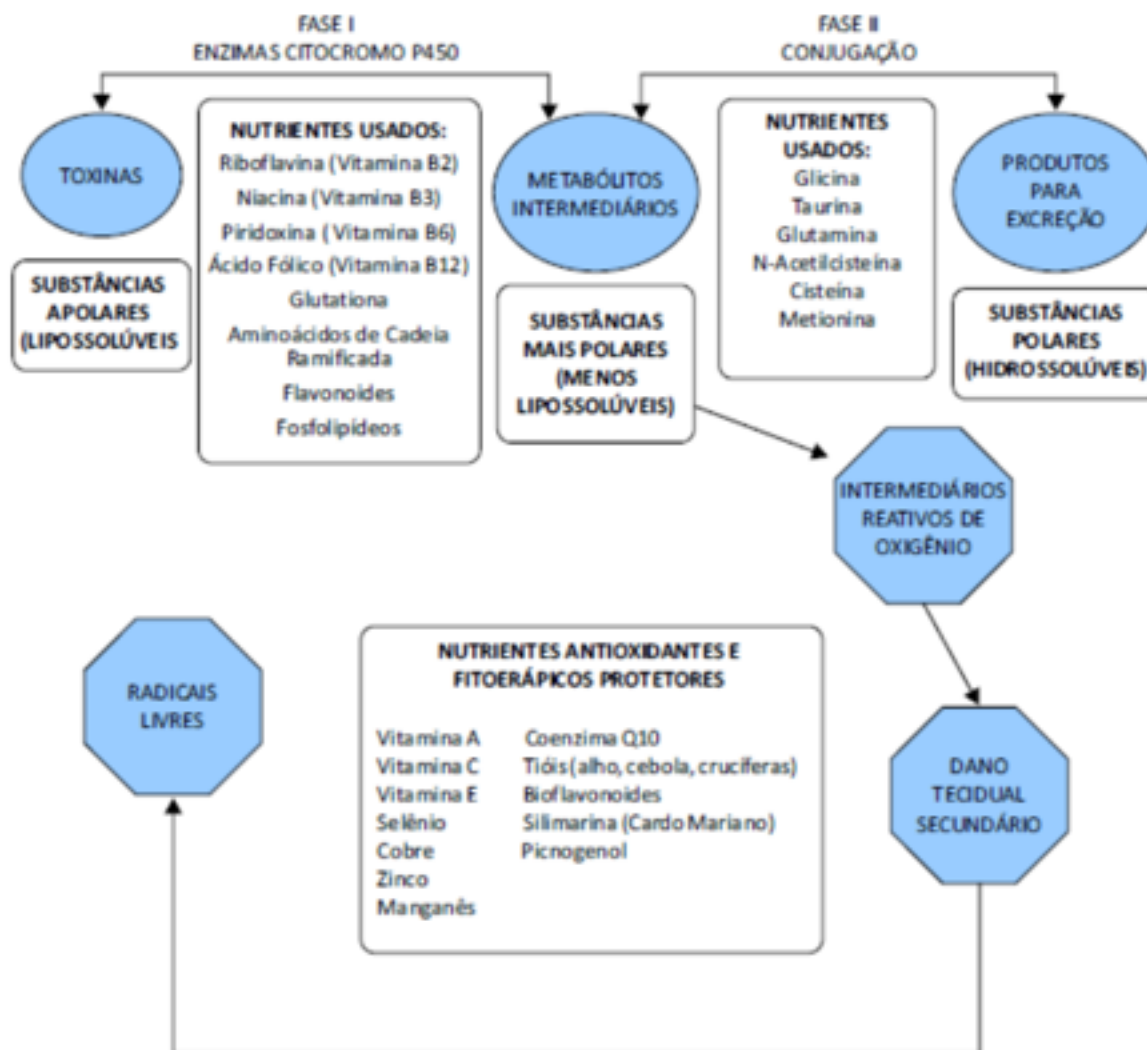


Figura 5 - Nutrientes importantes para a destoxificação

Mutações ou polimorfismos também podem afetar genes responsáveis pela produção de enzimas antioxidantes, gerando um aumento do estresse oxidativo e

do risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Seguem alguns exemplos:

- COMT (Catecol-O-aminotransferase): polimorfismos podem gerar a uma deficiência metabólica dos neurotransmissores de catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina), aumentando a ansiedade e TDAH.
- NAT1 e NAT2 (N-acetiltransferase 1 e 2): associadas à destoxificação de poluentes ambientais. Polimorfismos podem resultar em acetilação lenta ou rápida, ambos associados com risco aumentado de câncer de pulmão, cólon, bexiga ou câncer de cabeça e pescoço.
- GSTM1 • GSTT1 • GSTP1 (glutathione S-transferase): associadas à eliminação de toxinas ambientais solúveis em água, incluindo solventes, herbicidas, fungicidas e metais pesados (por exemplo, mercúrio, cádmio e chumbo). Dano na atividade GST pode contribuir para a síndrome de fadiga e muitos tipos de câncer.

Existem testes que avaliam polimorfismos associados a estes genes, como o [Genovation](#), da Metamatrix. Resultados positivos para tais alterações genéticas indicam uma necessidade ainda maior de cuidados com a dieta e suplementação de nutrientes que minimizem os riscos associados ao estresse oxidativo ocasionado pelas dificuldades de destoxificação.

Disfunção mitocondrial

Na última década estudos começaram a mostrar que os TEA não são distúrbios exclusivamente do sistema nervoso, afetando também a imunidade, o trato digestório, a capacidade de destoxificação, o sistema endócrino, antioxidante e musculoesquelético⁵².

Existem evidências de que disfunções mitocondriais sejam um componente importante nos TEA⁵³, podendo estar presentes em até 80% dos casos⁵⁴. As mitocôndrias são organelas essenciais para muitas funções celulares básicas, como a produção de energia (ATP), homeostasia do cálcio, plasticidade sináptica, morte celular programada (apoptose) e liberação de neurotransmissores^{55,56}.

Em geral, a disfunção mitocondrial é definida como a incapacidade das mitocôndrias em gerar e manter níveis adequados de ATP por meio da fosforilação oxidativa, em resposta às demandas energéticas⁵⁷. Quanto maior é a demanda energética de um tecido mais mitocôndrias ele tem, como é o caso dos músculos, cérebro e trato digestório.



Figura 6 - Mitocôndria (CTE = Cadeia Transportadora de Elétrons; ATP = Adenosina trifosfato)

Para o diagnóstico de disfunções mitocondriais é utilizado o critério de [Morava e colaboradores \(2006\)](#)⁵⁸.

De acordo com o critério de [Morava e colaboradores \(2006\)](#) um resultado de 0-1 ponto significa que a disfunção mitocondrial é improvável. Entre 2 e 4 pontos é possível; de 5 a 7 pontos é provável e acima de 8 pontos há certeza de disfunção mitocondrial⁵⁸. Como alguns exames são invasivos, os autores sugerem que se houver uma pontuação igual ou superior a 3 avalie-se a necessidade de uma biópsia muscular para a confirmação do diagnóstico pela microscopia. Cerca de 5% das crianças no TEA enquadram-se nos critérios clássicos para disfunção mitocondrial⁵³.

Tabela 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico das disfunções mitocondriais

	Provavelmente associados aos TEA	Podem estar associados aos TEA	Provavelmente em associação com os TEA
	I. Sinais e sintomas clínicos (1 ponto por sintoma)		
A. Apresentação muscular (máximo de 2 pontos)	Fraqueza muscular (miopatias)	Eletromiografia anormal, intolerância ao exercício, rabdomiólise	Oftalmoplegia* e fâcie miopática
B. Apresentação no sistema nervoso central (máximo de 2 pontos)	Atraso no desenvolvimento (100%), perda de habilidades (33%) e convulsões (25%)	Sinais extrapiramidais, mioclonia, sinais piramidais	Episódios similares a derrame, dores de cabeça, cegueira cortical, envolvimento do tronco cerebral
C. Doenças multisistêmicas (máximo de 3 pontos)	Trato digestório (7 a 91,4%), problemas endócrinos ou de crescimento e neuropatia recorrente/familiar (10,9%)	Coração e rins	Visão, audição e hematológicos
	II. Estudos metabólicos ou de imagem (máximo de 4 pontos)		
	Elevação do lactato* (17,1 a 76,6%), elevação de lactato/ piruvato (27,6%), elevação da alanina* (36%), elevação lactato/MRS (11,1%)	Elevação do lactato no fluido cerebrospinal*, proteína e alanina, excreção urinária de ácido tricarbônico	Acidúria etilmalônica, síndrome de Leigh*, fibras COX-negativas*
	III. Morfologia (máximo de 4 pontos)		
	Mitocôndrias anormais na microscopia eletrônica*, redução da coloração da enzima COX (citocromo c redutase)** e fibras vermelhas/azuis irregulares		Redução da enzima succinato desidrogenase (SDH) e veias positivas a SDH*

Marcar 1 ponto para cada item identificado; *Marcar 2 pontos; ** Marcar 4 pontos

Contribuem para a disfunção mitocondrial o consumo excessivo de calorias, a formação excessiva de radicais livres, a lipotoxicidade⁵⁹, fatores genéticos, processos pró-inflamatórios⁶⁰, deficiência de cobre, com redução da citocromo C oxidase, ATP sintase beta e AcilCoA desidrogenase de cadeia média e longa⁶¹ e carência de folato - vitamina B9⁶². Indivíduos com autismo são também mais

propensos à intoxicação pelos ftalatos⁶³, compostos que também alteram a membrana mitocondrial interna.

A deficiência de folato é responsável por danos ao cromossomo, acúmulo de uracil no DNA, hipometilação do DNA e deleção de DNA mitocondrial e encurtamento de telômeros⁶⁴ e a suplementação de B9 melhora a função mitocondrial⁶⁵. Piridoxal, piridoxina e piridoxamina (B6) parecem estar envolvidas na regeneração do tetrahidrofolato e na síntese de glutatona a partir de homocisteína⁶⁶.

A disfunção mitocondrial aumenta o risco de resistência à insulina, esteatose hepática⁶⁷ e inflamação no cérebro⁵⁰. O metabolismo energético cerebral é em sua maior parte baseado no metabolismo aeróbio. Assim, a perfusão sanguínea e o aporte adequado de nutrientes e oxigênio são fundamentais para o seu funcionamento.

O DNA mitocondrial é muito susceptível à ação oxidante devido à proximidade com o local de produção dos radicais livres na mitocôndria⁶⁸. A 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8OHdG) é produzida principalmente na mitocôndria devido ao dano oxidativo ao DNA da célula. A 8OHdG parece estar aumentada em crianças dentro dos TEA, tanto na urina⁶⁹, quanto no sangue⁷⁰. A exposição ao mercúrio é um dos fatores que aumentam a produção e excreção de 8OHdG⁷¹.

A geração de radicais livres e a disfunção mitocondrial resultam em inibição das vias da Janus kinase (JaK) e sinalizador transdutor e ativador da transcrição (STAT), quando há perda do potencial de membrana. JaK e STAT estão envolvidas

em uma gama de processos de sinalização por citocinas e também desempenham papel importante na gênese das células gliais⁷². O mercúrio é um dos metais pesados capazes de inibir JaK–STAT aumentando os danos neurológicos⁷³.

A proteína urinária-1 (MUP-1) é importante para melhorar a função mitocondrial. Esta proteína aumenta a atividade de componentes mitocondriais como a enzima citrato sintase⁷⁴. Drogas como rosiglitazona e pioglitazona aumentam a MUP-1. Alguns fatores estimulam a gênese de novas mitocôndrias, como a atividade física, a restrição calórica e o óxido nítrico (NO), cuja produção depende do aminoácido arginina (Figura 7). Por outro lado, a inflamação reduz a síntese mitocondrial⁷⁵.

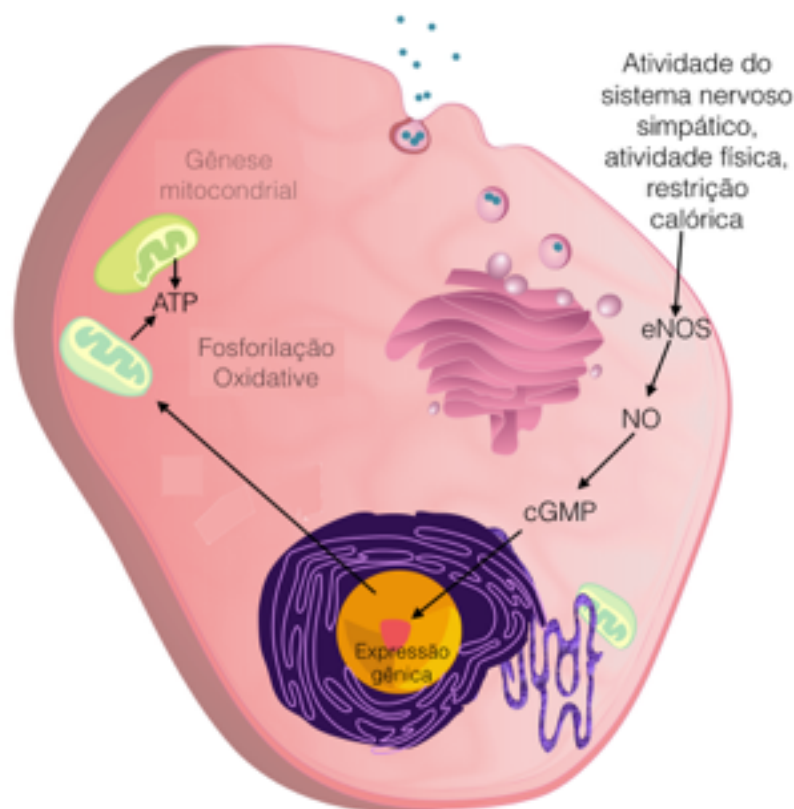


Figura 7 - Gênese mitocondrial

Na tentativa de solucionar o problema, compostos antioxidantes endógenos e exógenos vêm sendo estudados. De acordo com [Shen e colaboradores \(2008\)](#), a suplementação combinada de nutrientes como ácido lipóico, carnitina, nicotinamida e biotina melhora a intolerância à glicose, reduz a secreção de insulina e o nível de ácidos graxos livres circulantes e melhora a biogênese mitocondrial⁷⁶. A carnitina é importante para a beta-oxidação e esterificação de ácidos graxos. Pessoas com defeitos na cadeia respiratória podem ter menores quantidades de carnitina livre no plasma⁷⁷. A suplementação de carnitina também contribui para a redução da hiperatividade⁷⁸.

O ácido alfa-lipóico também previne danos e melhora a biogênese e função das mitocôndrias^{80,81} e melhora a biogênese e função das mitocôndrias. Estes efeitos ocorrem primariamente pelo estímulo do consumo de oxigênio e beta oxidação. Como o ácido alfa-lipóico é um bom quelante, seguidores do protocolo DAN! Utilizam-no para a redução da toxicidade por mercúrio. Como é lipossolúvel, pode atravessar a barreira hematoencefálica. Voltaremos a este assunto na seção sobre [alimentação e suplementação](#).

Tabela 2 - Dosagens recomendadas de nutrientes selecionados no tratamento das disfunções mitocondriais

Nutriente	Dosagem pediátrica	Dosagem para adultos	Observações
CoQ10 (como ubiquinol)	2 a 8 mg/Kg P (dividido em 2 doses)	50 a 600 mg/dia	Alimento melhora absorção. Pode aumentar dificuldade para dormir
CoQ10 (como ubiquinona)	10 a 30 mg/kg P/dia (dividido em 2 doses)	300 a 2.400 mg/dia (dividido em 2-3 doses)	Alimento melhora a absorção. Pode aumentar a dificuldade para dormir. Menos potente que ubiquinol
Riboflavina (B2)	50 a 400 mg/dia	50 a 400 mg/dia	Altas doses causam náuseas
L-Carnitina	10 a 100 mg/Kg P/dia (dividido em 3 doses)	100 a 1.000 mg/Kg/dia (dividido em 2 a 3 vezes ao dia)	Absorção: 10 a 20% Altas doses podem causar desconfortos gástricos
Ácido alfa-lipóico	50 a 200 mg/dia	50 a 200 mg/dia	-
Ácido fólico	0,5 a 1,5 mg/kg/dia, dividido em 2 doses	2,5 a 25 mg/kg/dia, dividido em 2 doses	Altas doses podem causar prurido

Fonte: [Parikh et al., 2009⁷⁷](#)

A rutina é um flavonol composto de quercetina e rutinose, presente em plantas como o trigo sarraceno. Possui propriedades antiinflamatórias e antioxidantes. Também aumenta a absorção da vitamina C. O aumento do DNA mitocondrial com a suplementação de rutina inicia a biossíntese mitocondrial⁸¹. Teoricamente a rutina pode competir com antibióticos quinolona, usados no tratamento da malária.

Acumulam-se evidências de que vitaminas e outros cofatores enzimáticos são úteis no tratamento das mitocondriopatias⁷⁷. Testes de urina podem detectar

metabólitos produzidos na mitocôndria durante a produção de energia. As vitaminas B1 (tiamina), B3 (niacina) e B5 (ácido pantotênico) e o ácido lipóico são necessárias durante este processo⁸².

Conforme nutrientes vão sendo metabolizados na mitocôndria, cetoglutarato, alfa-cetoisovalerato e alfa-ceto-beta-metilvalerato acumulam-se na urina. Os mesmos são metabólitos dos aminoácidos valina, leucina e isoleucina, respectivamente. Estes metabólitos aumentam em caso de intoxicação por metais. A suplementação das vitaminas B1, B2, B3, B5, do magnésio, do aminoácido cisteína e do ácido lipóico ajudam a quelar estes metais, facilitando sua destoxificação.

Citrato, cisaconitato e isocitrato são metabólitos que aumentam caso o organismo esteja intoxicado por metais como mercúrio e arsênico, na carência de arginina e também na acidose metabólica. Neste caso deve-se considerar a suplementação de glutathione, N-acetilcisteína, magnésio, L-glutamina e antioxidantes. A glutathione-S-transferase (GST) tem um papel importante na detoxificação dos produtos do estresse oxidativo como o peróxido de hidrogênio, após a exposição ao mercúrio⁸³.

O isocitrato pode estar aumentado pela intoxicação por alumínio ou devido a carência de B3, Mg e Mn. Succinato, fumarato e malato são produzidos na mitocôndria, como intermediários da oxidação de glicose e ácidos graxos. Altos níveis indicam ineficiência na produção de energia⁸².

Objetivos clínicos atuais incluem o aumento da produção de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP) e redução da produção de radicais livres, como parte dos esforços para estabilizar ou pelo menos minimizar sinais e sintomas

relacionados às mitocondriopatias⁷⁷. Sintomas comuns nesta situação incluem cansaço, fraqueza, degeneração neurológica e cardiovascular. Deve-se considerar a suplementação de coenzima Q10 (ubiquinona), riboflavina (B2) e magnésio. O hidroximetilglutarato (HMG) é um precursor do colesterol, utilizado nas células para a produção de coenzima Q10. Indivíduos tomando estatinas podem ter HMG elevado, pela dificuldade de produzir Q10⁸².

A coenzima Q10 é endogenamente produzida nas mitocôndrias, sendo parte integrante da cadeia transportadora de elétrons (CTE). Além de seu papel antioxidante também modula a permeabilidade mitocondrial e está envolvida na apoptose celular⁷⁷.

Estudos mostram ainda que o butirato produzido no intestino por meio da fermentação bacteriana inibe o estresse oxidativo⁸⁴, sendo úteis no tratamento das mitocondriopatias. Este assunto será abordado no capítulo sobre a [microbiota intestinal](#).

Para fixar os conceitos abordados neste capítulo assista o [vídeo](#) sobre disfunção mitocondrial:



Carências nutricionais

Uma das características comuns a indivíduos com TEA é a resistência a novas experiências. A mesma pode gerar fobias alimentares, dificuldade de transição entre texturas diferentes, preferências por determinadas apresentações estéticas do alimento⁸⁵, aversões e preferências alimentares⁸⁶. Comportamentos agitados ou indisciplina à mesa, como dificuldade em permanecer sentado⁸⁷, além de pica⁸⁸ também podem ser observados. A pica, malícia ou alotriofagia é uma perversão alimentar, caracterizada pelo consumo de substâncias impróprias como terra, carvão, giz, pedra, tijolo, tecido ou alimentos crus (batatas, mandioca, farinha). Pode estar relacionada a distúrbios de sensorialidade ou deficiências nutricionais, que prejudicam também a percepção de sabores.

A terapia de integração sensorial é recomendada, pois disfunções sensoriais podem comprometer o desempenho da criança no ambiente familiar, social e escolar. A disfunção da integração sensorial afeta a alimentação e o desenvolvimento de outras habilidades básicas (higiene, vestuários, atividades do cotidiano), destrezas motoras (andar, pular, correr, manipular objetos e brinquedos) e a comunicação e interação social (fala e linguagem).

Crianças com baixo peso ou perda de peso, que choram muito durante a refeição, que se engastam, cospem ou vomitam após a ingestão de alimentos, que recusam a transição de alimentos e consistência, que aceitam menos de 10 a 20

alimentos ou que já tiveram episódios de refluxo são candidatos à terapia de integração social voltada à alimentação.

Sem a terapia as restrições perpetuam-se aumentando a vulnerabilidade nutricional destes indivíduos, manifestadas por carências de vitaminas e minerais⁸⁹, maior estresse oxidativo e queda da imunidade. Problemas gastrointestinais também podem estar presentes nestes indivíduos.

Além da avaliação sensorial, a avaliação nutricional completa é fundamental, uma vez que as características e recomendações dietéticas podem variar entre indivíduos com TEA. A avaliação nutricional inclui a análise do padrão alimentar, avaliação antropométrica, bioquímica, clínica e ambiental. Estudos antropométricos (de medidas do corpo) vêm demonstrando que indivíduos com TEA parecem estar sob maior risco de ganho de peso e obesidade, tanto em países em desenvolvimento como Brasil⁹⁰ e Kuwait⁹¹, quanto em países desenvolvidos, como os Estados Unidos^{92,93}. Além da alimentação, o sedentarismo também contribui para a gênese do problema⁹⁴.

Estudos bioquímicos têm mostrado uma redução na concentração plasmática de nutrientes como ácido pantotênico, biotina, ácido fólico, B12, D e E. Por outro lado, a vitamina B6 pode estar aumentada, possivelmente pela baixa atividade da enzima piridoxal quinase, que converte o piridoxal e a piridoxina na forma ativa piridoxina-5-fosfato, a qual participa como cofator para a formação de vários neurotransmissores. Assim, recomenda-se a suplementação de B6 na forma ativa. Estudos também mostram o aumento da homocisteína, o que justifica a suplementação do complexo B⁸⁵.

Quanto aos minerais, observa-se nas crianças dentro do espectro autista baixo consumo e baixas concentrações plasmáticas de lítio, cálcio, magnésio, iodo, cromo e selênio. Por outro lado, altas concentrações de cobre, boro e chumbo foram encontradas no plasma, soro, células vermelhas, cabelos e unhas. Da mesma forma, foram encontradas concentrações elevadas de marcadores de estresse oxidativo como glutatona oxidada, nitrotirosina, superóxido disputasse e malonildialdeído⁸⁵. A dosagem de [minerais e metais pesados](#) pode ser feita no sangue, cabelo, urina.

A avaliação clínica e a anamnese adequadas são fundamentais, uma vez que desconfortos gastrointestinais, inflamação do intestino, diarreia, constipação e refluxo são relativamente comuns. A permeabilidade aumentada tem sido relatada nos estudos e contribui para a inflamação sistêmica, inclusive do sistema nervoso⁹⁵, assunto a ser discutido no próximo capítulo, sobre a [microbiota intestinal](#) e sua relação com a saúde.

Evidências também se acumulam no sentido de que o metabolismo de nutrientes está alterado nestes indivíduos. A enzima dipeptidil peptidase IV (DPP) está reduzida em indivíduos no espectro autista. Esta enzima é importante para a degradação da gliadina, uma das proteínas do glúten e da caseína, proteína do leite. Sua redução pode ser um possível link com a inflamação no cérebro autista⁹⁶. Um dos indicadores da deficiência enzimática é o aumento da irritabilidade após o consumo de alimentos que contenham glúten e/ou caseína.

Outras anormalidades metabólicas envolvem hiperhomocisteinemia, níveis anormais de metabólitos da metionina, polimorfismo C677T MTHFR que aumenta a dependência de colina e betaína. Também há menor concentração plasmática de

folato, metionina, S-adenosilmetionina (SAME), cistationina, cisteína e glutathione total (GSH) e aumento de S-adenosilhomocisteína (SAH) e capacidade antioxidante/destoxificação(GSH/GSSH). Baixa concentração plasmática SAM/SAH foi associada com menor metilação e baixo GSH/GSSH plasmático e marcadores de dano oxidativo proteico (3-nitrotirosina, 3-clorotirosina) e danos oxidativos ao DNA (8-oxode-oxiguanina). Colina, betaína e folato são fontes intercambiáveis de unidades de carbono⁹⁷.

A carência de aminoácidos interfere ainda na produção de neurotransmissores e neuromoduladores. Metionina e cisteína, por exemplo, são fundamentais para a síntese de taurina. A carência de colina é observada em 64 a 93% das crianças no espectro do autismo e a colina é fundamental para a síntese de acetilcolina. O perfil de aminoácidos pode ser avaliado no [plasma](#) ou na [urina](#), sendo a última a preferencial. Esta análise ajuda a avaliar deficiências nutricionais de aminoácidos importantes para a formação de neurotransmissores e para processos de metilação.

Outro aspecto descrito na literatura são os distúrbios de metilação e sulfatação²⁹. A metilação consiste na transferência de grupos metil a algumas das bases citosinas (C) do DNA. A metilação é capaz de silenciar genes, aumentando a capacidade do indivíduo em suportar as mudanças do meio em que vive. Defeitos na metilação influem nos níveis de neurotransmissores e pode contribuir para maior irritabilidade e dificuldades de dormir.

A sulfatação é um processo de biotransformação e serve para excretar os compostos danosos ao organismo. A carência de vitaminas do complexo B, aminoácidos e antioxidantes compromete as reações de sulfatação e metilação^{34,98,99}.

Também pode ser observado um déficit de ácido docosaexaenóico (DHA) no organismo¹⁰⁰, tanto devido a problemas metabólicos¹⁰¹, quanto a consumo insuficiente. O ácido graxo do tipo ômega-3 constitui 25% do volume do cérebro. Em conjunto com aminoácidos modula a síntese, transporte e liberação de neurotransmissores. A ingestão de ácidos graxos ômega-3, ricos em DHA, na gestação e lactação aumentam os ganhos cognitivos de crianças até o 4o ano de vida¹⁰². Existem poucos estudos que avaliam de forma apropriada a suplementação de ômega-3 em crianças com TEA.

Para fixar os conhecimentos deste capítulo assista ao [vídeo](#) sobre metilação:



Microbiota intestinal

O intestino recebe grande atenção nas consultas de indivíduos portadores de desordens do espectro autista, devido a queixas frequentes de diarreia, constipação, distensão e dor abdominal^{[103,104](#)}. O mesmo é colonizado por milhões de microorganismos, com funções especiais na produção de vitaminas, digestão de alimentos e na imunidade celular.

Sabe-se que a colonização do intestino dos bebês se inicia logo após o nascimento e diversos fatores interferem nesse processo: o tipo de parto^{[105,106](#)}, a microbiota intestinal materna, as condições de higiene, a exposição a antibióticos^{[107](#)}, o tipo de alimentação oferecida^{[108, 109, 110](#)}. Observam-se, por exemplo, diferenças na composição da microbiota entre crianças amamentadas e não amamentadas com leite materno^{[111](#)}.

Crianças amamentadas são colonizadas por maior número de bifidobactérias e lactobacilos. Por sua vez, crianças que recebem fórmulas de leite de vaca desenvolvem microbiota intestinal com predominância das enterobactérias e bacteroides, às quais se associam a diferentes taxas de sensibilização atópica - alergias^{[112](#)}, comuns em crianças no espectro autista^{[113](#)}.

A microbiota intestinal saudável impede a colonização por microorganismos patogênicos. Assim, protege o corpo contra microorganismos causadores de doenças, mantém o trânsito intestinal regular, fabrica ácidos graxos de cadeia

curta¹¹⁴, que favorecem a absorção de nutrientes e contribuem para a eliminação de toxinas¹¹⁵.

Os microorganismos mais comuns no intestino são os Firmicutes (como Clostridium, Enterococos, Lactobacilos e Ruminococos), Bacteroidetes (como Bacteróides and Prevotella), e em quantidades menores Proteobactérias e Actinobactéria^{116,117}. Enquanto bifidobactérias e lactobacilos, por exemplo, são considerados protetores¹¹⁸, estafilococos e clostridium são considerados potencialmente patogênicos¹¹⁹. Crianças no espectro autista possuem menores quantidades de *Prevotella*, *Coprococcus* e *Veillonellaceae*, tipos de bactérias importantes para a degradação de carboidratos, para a fermentação bacteriana¹²⁰ e para o aumento de firmicutes¹²¹.

Lactobacilos produzem ácido lático e outros ácidos que reduzem o pH intestinal tornando o meio proibitivo para micróbios que inflamam a mucosa¹²². Já o *Staphylococcus aureus* aumenta a inflamação sistêmica¹²³. A quantidade e qualidade das bactérias intestinais podem ser afetadas por fatores como estresse físico ou emocional, uso de antibióticos e outros medicamentos, dieta inadequada e contato com toxinas ou substâncias ou alimentos alergênicos. O desequilíbrio entre bactérias probióticas e patogênicas denomina-se disbiose e contribui para a inflamação local e sistêmica crônica, de baixa intensidade¹²².

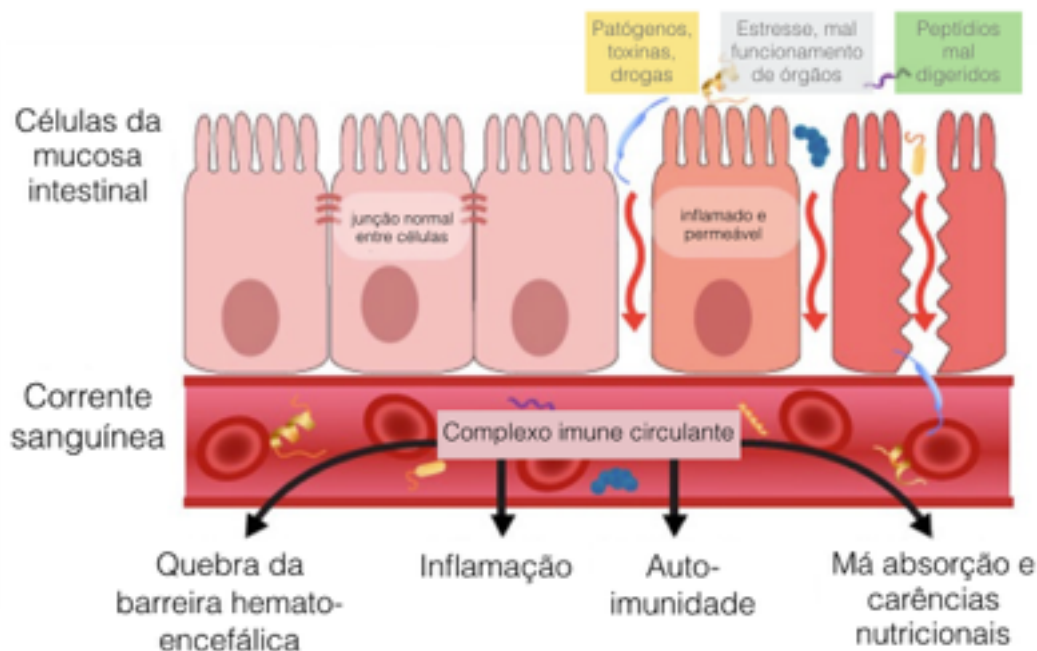


Figura 8 - Disbiose intestinal

A composição da microbiota bacteriana também influencia o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A inflamação desencadeia mensagens que são percebidas pelo cérebro e glândulas adrenais, levando ao aumento na produção de cortisol, hormônio relacionado à resposta ao estresse^{[124,125](#)}. O aumento do cortisol altera a permeabilidade intestinal permitindo que lipossacarídeos produzidos pelas bactérias entrem na corrente sanguínea^{[126](#)}.

O cérebro também recebe informação sobre a inflamação intestinal a partir do nervo vago, que é estimulado pelas citocinas produzidas localmente. Este estímulo pode alterar as respostas comportamentais, aumentando a ansiedade^{[127,128,129,130,131](#)} e reduzindo a sociabilidade^{[132,133](#)}.

No autismo, destacam-se na etiopatogênese da disbiose o supercrescimento de leveduras e as infecções por *Clostridium*^{[134](#)}. Leveduras produzem toxinas que

aumentam a permeabilidade intestinal. Ao serem absorvidas alteram o funcionamento neuronal, provocam neurotoxicidade e contribuem para os problemas comportamentais¹³⁵. O aumento da permeabilidade também permite que metais tóxicos, subprodutos de fungos e bactérias patogênicas e outros xenobióticos consigam entrar na corrente sanguínea, e provoque sintomas sistêmicos¹³⁶.

De fato, alguns indivíduos autistas possuem um intestino mais permeável¹³⁷. Deficiências enzimáticas¹³⁸ prejudicam a digestão de certas macromoléculas. Desta forma, certos peptídios mal digeridos dos alimentos (como o glúten e a caseína) podem ser absorvidos, produzindo um efeito similar ao de opióides no cérebro¹³⁹ manifestando-se como alterações de comportamento, alergias, queda da capacidade de concentração, insensibilidade à dor, alteração dos sentidos, irritabilidade e preferência por certos alimentos.

Como relatado no capítulo anterior, a enzima DPP-IV pode estar reduzida em indivíduos com TEA. A enzima, responsável pela digestão de peptídeos de gliadina e caseína, pode ser suprimida pelo contato excessivo com pesticidas, fungicidas¹⁴⁰, certos antibióticos, chumbo e cobre¹⁴¹. Desta forma, o consumo de alimentos orgânicos é indicado. A suplementação de DPP-IV não está disponível no Brasil, mas outras enzimas digestivas podem ser suplementadas. Voltaremos a este assunto no [capítulo seguinte](#), que aborda o uso de suplementos.

Indivíduos com autismo também podem ter condições gástricas ou sensibilidades não diagnosticadas, as quais podem ser agravadas pelo consumo de

caseína ou glúten. Os quadros gastrointestinais mais descritos em pessoas com TEA são: constipação, diarreia, dor abdominal, vômitos frequentes, disbiose, doença inflamatória intestinal, insuficiência pancreática exócrina, doença celíaca, intolerância alimentar, aumento de gases, padrão anormal das fezes, regurgitação de alimentos, seletividade por certos alimentos, refluxo gastroesofágico (RGE) e dificuldade para controlar o esfíncter anal para eliminação das fezes¹⁴².

Por outro lado, a absorção de nutrientes, que seriam absorvidos via transcelular pode estar comprometida, levando à depleção das reservas corporais de antioxidantes, derivados de sulfato, glutatona e metionina, exacerbando o quadro. O baixo consumo de fibras dietéticas, presentes em frutas, hortaliças, castanhas e leguminosas e o consumo excessivo de alimentos industrializados e de carboidratos refinados agravam o problema.



Figura 9 - Potencial mecanismo fisiopatológico associado à sensibilidade ao glúten¹⁴³.

O diagnóstico da disbiose intestinal inicia-se pelo relato de sinais e sintomas comuns nesta condição. Um dos instrumentos utilizados durante a anamnese nesta fase é o [Questionário de Rastreamento Metabólico](#). Marcadores urinários para disbiose intestinal também podem ser avaliados. Incluem ácidos orgânicos não nitrogenados, que podem ter origem exógena (dietas, bactérias intestinais) ou se formar a partir de vias do metabolismo intermediário. Como os ácidos orgânicos são hidrossolúveis são eliminados na urina.

O excesso de ácidos orgânicos na urina pode sinalizar uma inibição ou bloqueio metabólico. No Brasil o exame [Organix™](#) está disponível. Seu laudo fornece informações que complementam o diagnóstico como a carência de vitaminas, minerais, coenzima Q10, ácido lipóico e aminoácidos, danos oxidativos, capacidade de metilação, marcadores de disbiose específicos para crescimento excessivo de bactérias e leveduras.

O tratamento da disbiose intestinal, assim como de outras condições nutricionais relacionadas ao autismo serão tratados no próximo capítulo.

Caso prefira ouvir o podcast sobre disbiose ou divulgar o material em áudio clique [aqui](#).

Alimentação e suplementação

Com relação à alimentação, especialmente na hora da refeição, três aspectos marcantes são registrados: seletividade, que limita a variedade de alimentos, podendo levar a carências nutricionais; recusa do alimento selecionado; indisciplina à mesa³⁷. Carências de nutrientes podem ser acompanhadas de alterações na percepção do sabor, maior rejeição de determinados alimentos e consumo de produtos impróprios (pica). Quando as crianças só aceitam arroz, é importante tentar variações diárias, incluindo brócolis, cenoura, ervilha ou outros vegetais. No caso de crianças que aceitam feijão é possível acrescentar a ele fontes protéicas, e legumes. A aceitação de sucos é uma oportunidade para misturas com couve, hortelã, gengibre, cenoura ou outra opção nutritiva.

O momento da refeição pode ser acompanhado de choro, agitação e agressividade¹⁴⁴. Existem indícios de que determinados componentes alimentares (ingredientes artificiais, adoçantes, proteínas alergênicas, aditivos, açúcar) podem agravar tais comportamentos^{141,145}. [Choi e colaboradores \(2015\)](#) divulgaram estudo que mostrou que ratas que ingeriram mais açúcar e frutose durante a gestação tiveram cria com mais comportamentos impulsivos, hiperatividade e aumento da expressão de RNAm para o transportador de dopamina¹⁴⁶. Desta forma, uma série de pesquisadores indicam como parte do tratamento, uma alimentação mais natural, com restrição do consumo de alimentos processados e

ultra-processados, sem leite e glúten¹⁴⁷ e suplementada de vitaminas, minerais, enzimas e probióticos.

Tais modificações beneficiam a saúde de todas as pessoas e não só daqueles dentro do TEA. Estas modificações dietéticas podem melhorar a função cerebral, a memória, o aprendizado, a atenção, o humor, o crescimento, o sono e a saúde em geral. Pode proteger contra neurotoxinas, melhorar o sistema imune a função gastrointestinal. Uma das razões apontadas é que glúten e a gliadina podem desequilibrar a flora intestinal em indivíduos susceptíveis¹⁴⁸, resultando em inflamação intestinal. O reconhecimento da gliadina pela enzima transglutaminase 2 (TG2) resulta em peptídios de difícil digestão, que são apresentados ao sistema imune inato^{149,150}, aumentando alergias e que podem interferir também na neurotransmissão.

Estudos com indivíduos com TEA são novos e de difícil condução. Um estudo com dietas restritas em glúten ou caseína requer milhares de crianças aderentes às mesmas e por longos períodos de tempo. Além dos estudos, os relatos dos pais e cuidadores são muito importantes. Mesmo quando os exames de alergia ao glúten são normais e os peptídios opióides são negativos, deve-se ter cuidado com o glúten¹⁵¹. De acordo com [Sapone et al. \(2012\)](#), as desordens relacionadas ao glúten envolvem problemas autoimunes, alérgicos e sensibilidades (Figura 10)¹⁵².

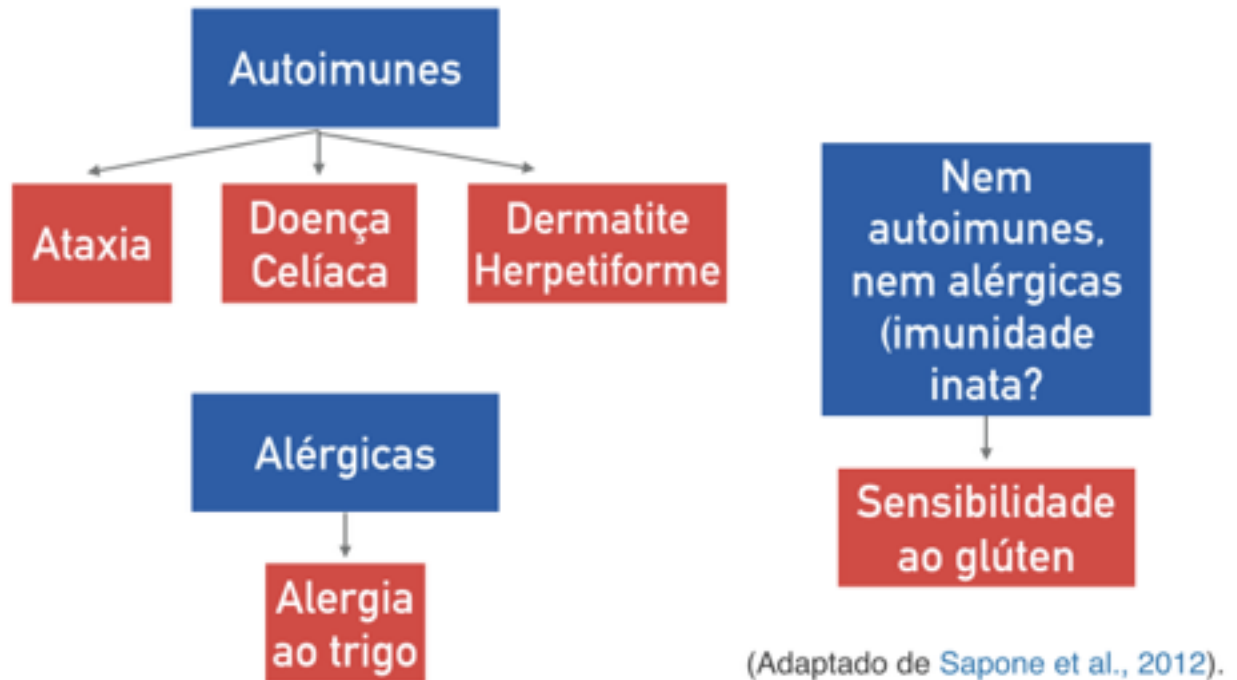


Figura 10 - Desordens relacionadas ao glúten¹⁵²

Altos níveis de anticorpos antigliadina são frequentemente encontrados em crianças com TEA, apesar de nem sempre marcadores como HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estarem presentes. Um dos problemas pode ser na verdade a maior permeabilidade intestinal¹⁵³.

De fato, crianças com TEA com frequência apresentam sintomas gastrointestinais característicos da permeabilidade aumentada, tais quais dor abdominal, diarreia crônica, flatulência, vômitos, regurgitação, perda de peso, intolerância aos alimentos, irritabilidade, disenteria entre outros¹⁵⁴.

Estudos relatam que a adesão a uma dieta isenta de glúten reduz estes sintomas¹⁵⁵, mesmo quando os indivíduos não são celíacos ou alérgicos ao glúten,

mas apenas sensíveis¹⁵⁶. A reintrodução do glúten após um período de exclusão pode acarretar na volta dos sintomas, principalmente gastrointestinais¹⁴³, mas não só deles. Também é importante relatar que os sintomas ainda podem estar presentes ou aparecerem mesmo após 1 ano da exclusão do glúten da dieta¹⁵⁷.

Uma das hipóteses é que quando peptídeos mal digeridos chegam à corrente sanguínea, passam a ter atividade opióide, situação que agrava os sintomas no espectro do autismo¹⁵⁸. Nos TEA observa-se frequentemente uma deficiência ou ausência da enzima digestiva dipeptidil-peptidase IV (DPP IV), responsável pela quebra de peptídeos no intestino¹³⁹. Os peptídeos mal digeridos conseguiriam atravessar a barreira hematoencefálica, ligando-se a receptores opióides no cérebro, mimetizando o efeito de drogas opiáceas como a morfina e heroína. Nem sempre é encontrada diferença significativa na quantidade destes compostos entre crianças no espectro autista e crianças típicas¹⁵⁹, indicando que o cérebro de qualquer pessoa pode ser igualmente afetado por opióides. De fato, a intolerância ao glúten é relatada em pessoas neurotípicas.

Os opióides podem modificar a programação epigenética, incluindo a metilação e modificação de histonas, diminuição da absorção de cisteína e da produção de glutatona e de SAME (S-adenosilmetionina), dois importantes antioxidantes (Figura 11). Alteração na expressão de genes envolvidos na metilação e na produção de substâncias antioxidantes também é observado, especialmente em crianças pequenas, em transição do leite materno para outros alimentos, como aqueles fontes de glúten e os laticínios¹⁶⁰.

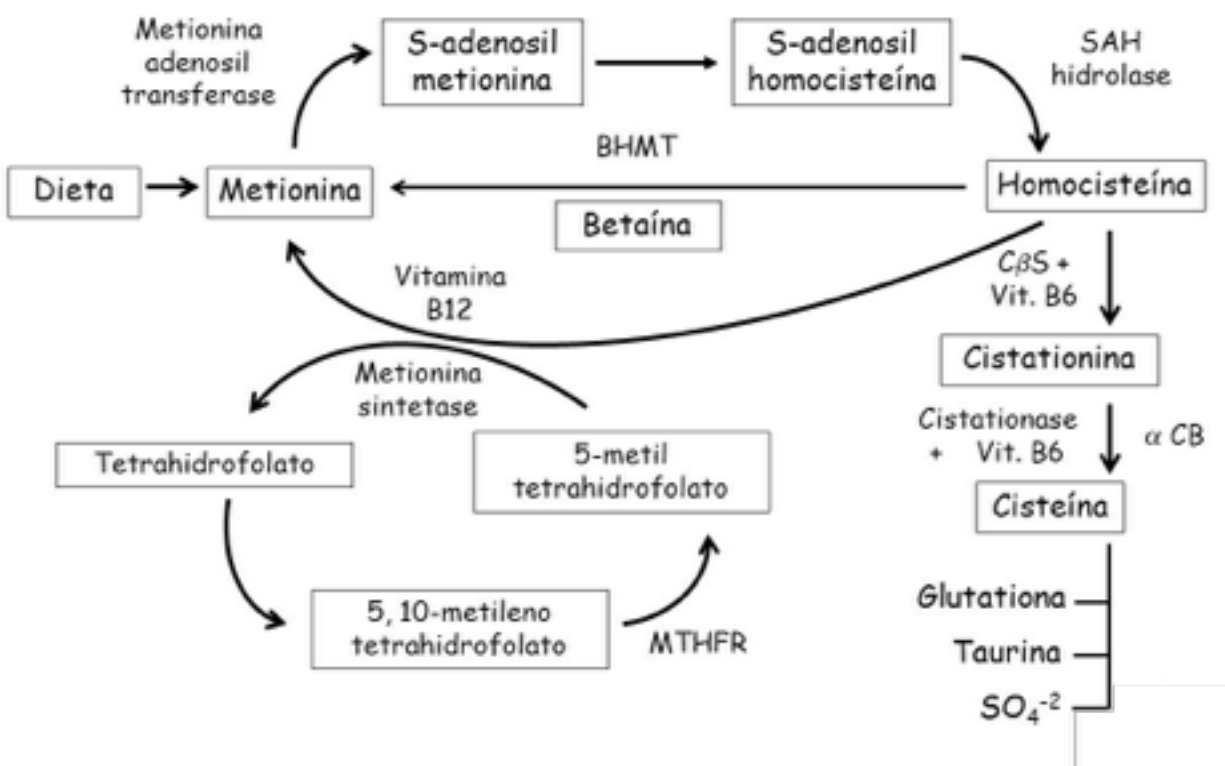


Figura 11 - Produção de glutatona e SAME

A caseína é uma proteína encontrada no leite e em seus derivados (manteiga, margarina, queijo, requeijão, iogurte, creme de leite, leite condensado, chantilly, caseinato, soro de leite, whey protein concentrado). De acordo com [Ramaekers e colaboradores \(2008\)](#), crianças que consomem leite possuem mais anticorpos no cérebro contra o receptor de folato. A exclusão dos laticínios da dieta aliada à suplementação de ácido folínico é uma conduta preconizada no caso dos TEA¹⁶¹.

O tratamento nutricional consiste em 4 etapas, denominado programa dos 4 Rs (remover, reinocular, recolocar, reparar):

Remover

A primeira fase é a de remoção de contaminantes, incluindo alimentos industrializados, ricos em corantes, conservantes e outros aditivos, assim como possíveis alergênicos e toxinas. O tratamento da disbiose é fundamental para a redução da quantidade de toxinas no intestino. Atenção também deve ser dada à contaminação por metais pesados. O alumínio pode ser liberado de latas amassadas e panelas arranhadas. Ftalato e bisfenol podem ser liberados por meio de embalagens. Desta forma, deve-se evitar aquecer pratos e outros utensílios plásticos no microondas. Bebidas e alimentos quentes devem ser ofertados em utensílios de vidro ou porcelana. Carnes e vegetais orgânicos devem ser preferidos, sempre que possível, evitando-se a contaminação por agentes promotores de crescimento, antibióticos e esteróides.

Para a redução da sintomatologia, muitos estudos estão focados na redução do consumo de carboidratos simples, glúten e laticínios. O Quadro 1 compila opções de dietas sugeridas a indivíduos com TEA e seus resultados. Dietas especiais vêm sendo propostas (Tabela 3) como a Dieta do Carboidrato Específico (SCD), a Dieta Sem Glúten e Sem Caseína (SGSC)¹⁵⁵, as dietas de Eliminação, de Rotação, da Síndrome do Intestino e Psicologia (GAPS), da Ecologia do Corpo (BED), dietas antifúngicas e dietas pobres em oxalato³⁶.

Tabela 3 - Opções de dietas especiais nos Transtornos do Espectro Autista

Opções de dietas especiais nos TEA	Resultados em termos de melhoria dos sintomas (Relatos dos pais)
SGSC - Dieta Sem Glúten e Sem Caseína	SGSC - 69% Sem laticínios - 55% Sem glúten - 55%
Dieta de eliminação/rotação: elimina e rotaciona alimentos possivelmente alergênicos tais quais soja, milho, ovos, cítricos, amendoim, chocolate, açúcar.	Sem ovos - 45% Sem chocolate - 52% Sem açúcar - 52% Dieta de rotação - 55%
Dieta do carboidrato específico (SCD): restringe carboidratos unicamente a frutas, vegetais amiláceos e mel. Não permite grãos, vegetais amiláceos e fibras mucilaginosas	SCD - 71%
Dieta pobre em salicilatos e fenóis (Feingold): restringe alimentos ricos em fenóis, todos os ingredientes artificiais e frutas ricas em salicilatos.	Feingold - 58%
Dietas antifúngicas: Restringe todos os açúcares, incluindo as frutas e carboidratos refinados	Antifúngicas - 58%
Dieta reduzida em oxalato (DRO): restringe castanhas, leguminosas e vegetais folhosos	DRO - 50%

Independente da dieta de base escolhida, a remoção dos alimentos alergênicos é crucial³⁶. Considerando-se que 7% das pessoas possuem desordens relacionadas ao glúten¹⁶² e que gluten e gliadina desequilibram a flora intestinal de indivíduos sensíveis a estas proteínas¹⁴⁸ esta é uma modificação largamente testada na literatura.

Trabalhos desenvolvidos na Dinamarca, com crianças no espectro autista que foram alimentadas com dieta restrita em glúten e caseína obtiveram melhoras consideráveis no comportamento após oito a 12 meses de dieta. Devido à complexidade e potencial de deficiência nutricional como resultado de longo

prazo da dieta, o acompanhamento clínico e dietético durante o processo de restrição do glúten e caseína³⁷ é fundamental.

Como a base da alimentação de muitas crianças é o glúten (pão, biscoito, bolo, macarrão) e a caseína (leite, iogurte, queijo, creme de leite, requeijão) a mudança pode ser difícil, sendo necessárias algumas semanas de adaptação. Além disso, algumas pessoas podem precisar de até 8 meses de restrição para que os resultados apareçam. Também é possível que alguns sintomas piorem inicialmente como resultado da mudança dietética.

Dentre os efeitos adversos relatados após a retirada do glúten e da caseína destacam-se distensão abdominal (estômago alto), ansiedade, fraqueza, vertigens, náuseas, cefaléia, dores abdominais, hiperatividade, agressividade, erupção cutânea, alteração do ritmo respiratório, sudorese. Tais sintomas podem levar ao abandono da dieta antes que a mesma faça efeito.

Alimentos fonte de glúten incluem trigo, cevada, aveia, centeio, malte e todos os produtos feitos com os ingredientes citados, incluindo proteína vegetal texturizada, álcool de cereais, alguns remédios e condimentos. A leitura de todos os rótulos é imprescindível, especialmente a lista de ingredientes. Deve-se também estar atento à frase “contém glúten / não contém glúten”.

Alimentos livres de glúten e caseína são permitidos. Exemplos incluem arroz, milho, soja, amaranto, quinoa, lentilhas, feijão, grão de bico, farinha de arroz, amido de milho, tapioca, farinha de mandioca, fécula de batata, polvilho doce, polvilho azedo, araruta, mandioca, cará, inhame, frutas, verduras e carnes. Cuidado, entretanto com os alimentos preparados na rua. Alguns restaurantes utilizam farinha de trigo para engrossar o caldo do feijão, farinhas com glúten para empanar carnes, por exemplo.

O acompanhamento nutricional na fase de adaptação é importante. A substituição de alimentos com glúten (como pão) por alimentos sem glúten ultra-processados pode ser ainda mais prejudicial. Refrigerantes, salgadinhos, e outros alimentos industrializados que contenham corantes, açúcar, cafeína, aspartame são igualmente prejudiciais à saúde.

Infelizmente, nem toda criança ou adulto no espectro autista se beneficiará de uma dieta sem glúten e sem caseína. Por isto, os testes de exclusão por, pelo menos, dois meses são necessários para que saibamos até que ponto as restrições são necessárias¹⁶³.

A dieta de rotação, a dieta do carboidrato específico e a dieta antifúngica restringem carboidratos, especialmente os de alto Índice Glicêmico (IG). O IG representa o potencial de uma quantidade fixa de carboidrato disponível em um determinado alimento, em aumentar a glicose sanguínea. Quanto maior o IG de um alimento, mais rapidamente ele é digerido e absorvido. Ou seja, maior a sua velocidade de entrada na corrente sanguínea.

Tem sido relatada em pesquisas uma relação entre a hiperatividade, agressividade e outros problemas comportamentais e a hiperglicemia (aumento da quantidade de açúcar no sangue). Carboidratos processados, incluindo o açúcar, possuem maiores índices glicêmicos, assim como o arroz branco, batatas, cenouras cozidas, pães e refrigerantes. Como atingem rapidamente a corrente sanguínea podem causar maior agitação e inflamação sistêmica.

Carboidratos simples também são mais facilmente fermentados por bactérias patogênicas e fungos no intestino, promovendo o seu crescimento e proliferação. Por isto, a dieta antifúngica restringe tais alimentos. Na tabela 4 são indicados os IG de alguns alimentos.

Tabela 4 - Índice Glicêmico de alimentos selecionados

Baixo IG	IG	Moderado IG	IG	Alto IG	IG
Cenoura crua	17	Pêssego	42	Pão de Hambúrguer	61
Brócolis e repolho	20	Laranja com bagaço	44	Sorvete	61
Abobrinha	20	Uvas	46	Beterraba	64
Tomate, cogumelos, salsão e pepino	20	Pão com 50% de aveia	50	Biscoito tipo <i>Cream Cracker</i>	65
Cereja fresca	22	Inhame	51	Abacaxi	66
Lentilhas	29	Mingau de aveia	51	Nhoque	67
Feijão preto	30	Espaguete à bolonhesa	52	Croissant	67
Iogurte sem açúcar	36	Kiwi	53	Milho cozido	68
Pêra	37	Suco de laranja	53	Risoto	69
Maçã	39	Banana	54	Purê de batata	70
Sopa de tomate	38	Pão multigrãos	54	Pão branco	71
Peixe cozido	38	Pipoca	55	Melancia	72
Ameixa	39	Semolina assada	55	Abóbora	75
Ravioli	39	Manga	56	Pão branco sem glúten	79
Suco de maçã sem açúcar	39	Batata cozida	57	Cereal matinal com açúcar	83
Ervilha cozida	39	Arroz branco	58	Arroz instantâneo	95
Leite integral	39	Queijos (média)	60	Amaranto	97

Em decorrência das dificuldades com a digestão de carboidratos¹²¹, alguns pesquisadores vêm realizando estudos acerca dos efeitos de dietas com características mais cetogênicas (não citadas na Tabela 2). Tais dietas preconizam uma maior proporção de gordura em relação a carboidratos, acelerando a produção de corpos cetônicos que passariam a ser utilizados como fonte de energia pelo cérebro¹⁶⁴.

[Evangeliou e colaboradores \(2003\)](#) publicaram estudo em que uma dieta rica em gordura e com menos proteína e carboidratos foi oferecida a 23 crianças por 6 meses. A mesma continha 30% de triglicerídeos de cadeia média (óleo de coco), 30% de creme, 11% de gordura saturada, 19% de carboidratos, 10% de proteínas,

associada à suplementação de vitaminas e minerais. Foi realizada uma rotação: 4 semanas de dieta + 2 semanas de dieta livre + 4 semanas de dieta + 2 semanas de dieta livre até os 6 meses da pesquisa. Finalizado o experimento as crianças continuaram a ser avaliadas mensalmente por mais 6 meses¹⁶⁵.

Em virtude das características da dieta, apenas 18 crianças conseguiram completar os ciclos. Houveram melhorias no comportamento, na fala, na cooperação, nas estereotipias e na hiperatividade. As melhorias foram mantidas mesmo nos intervalos de 2 semanas. As 5 crianças que descontinuaram o tratamento eram as mais afetadas pelo autismo. No total, 26,66% das crianças beneficiaram-se com a dieta cetogênica. Para os autores, a dieta cetogênica mantém os níveis de GABA (ácido gama aminobutírico) aumentados, o que é importante para a redução dos sintomas. A redução do consumo de carboidratos diminui a produção de oxaloacetato. Com menos oxaloacetato disponível para a reação aspartato aminotransferase há uma redução da transaminação do glutamato, tornando-o mais acessível e favorecendo a síntese de GABA.

Tabela 5 - Exemplos de ativos que favorecem a produção de GABA

	Dosagem
L-Theanina	100 a 200 mg/dia
Inositol	500 mg/ 1 a 2 x ao dia
Taurina	SL 50 mg, 2 a 3 x ao dia
Kawa-kawa Ext. Seco (somente sob prescrição médica)	100 a 200 mg/1 x ao dia
BCAA	2000 mg/dia

OBS: doses estabelecidas para adultos. Os ingredientes podem ser manipulados na forma de cápsulas. Taurina e L-Theanina podem ser prescritos em comprimidos sublinguais, o que favorece sua biodisponibilidade e efetividade.

Existem evidências de que a suplementação de 200 mg/dia de L-teanina, aminoácido encontrado no chá verde, reduz a excitação excessiva do glutamato e promove o relaxamento¹⁶⁶. Outra forma de aumentar o consumo de L-teanina é com a ingestão de chá verde ou suchá. Um exemplo é a mistura, no liquidificador, de 1/2 xícara de chá verde pronto e frio, com 1/2 xícara de suco de uva integral, 1 folha de couve e 1 lasca de gengibre. A dieta cetogênica também parece otimizar a função mitocondrial, mas estaria contra-indicada para pacientes com reduzido metabolismo de ácidos graxos e deficiência da enzima piruvato carboxilase⁷⁷. Apesar de mais estudos serem necessários nesta área¹⁶⁷, a dieta cetogênica parece ser particularmente interessante no caso de crianças que também possuam epilepsia, para a redução da frequência das convulsões^{168,169,170,171}.

[Herbert e Buckley \(2013\)](#) publicaram estudo de caso em que uma menina de 4 anos foi submetida a dieta sem glúten, sem caseína e associada a óleo de coco (triglicerídeo de cadeia média) para aumento do teor de gordura da dieta. A pontuação no teste CARS aumentou 70 pontos, houve melhoria na linguagem e nas habilidades sociais e completa resolução das estereotipias. Não ocorreram mais convulsões após 14 meses de tratamento¹⁷². Enquanto a dieta sem gluten e caseína é eficiente para melhorar humor e sono¹⁷³ a dieta cetogênica parece ser mais eficiente para reduzir convulsões. Uma das limitações de todos estes estudos é o

número pequeno de participantes e a dificuldade de quantificação da composição das dietas.

Contudo, é importante destacar que a melhoria dos sintomas no autismo não dependem apenas da exclusão de glúten e caseína mas de um conjunto de estratégias que incluem, além da dieta, suplementação e reposição de probióticos, a assistência multiprofissional para estimulação sensorial, psicomotora e cognitiva.

Reinocular

Apesar dos estudos nesta área serem relativamente novos, acumulam-se evidências na literatura científica a respeito da conexão entre alimentação, microbiota intestinal e autismo. Uma das importantes causas de desequilíbrios na microbiota é o uso indiscriminado de antibióticos. Estes devem ser utilizados criteriosamente para não criarem resistência medicamentosa e não piorarem o quadro de disbiose intestinal. O aleitamento materno deve ser estimulado como a principal estratégia protetora do sistema imune e da microbiota intestinal saudável no primeiro ano de vida.

A suplementação de probióticos e alimentos fermentados (kefir de água de coco verde, kefir de extratos vegetais, kefir de água) tem sido estudada como terapêutica para a redução de sintomas comuns em indivíduos com TEA, como destacado no capítulo sobre a [microbiota intestinal](#). A função principal da suplementação no autismo é o reequilíbrio da microbiota e a redução da permeabilidade intestinal.

Os quadros, a seguir, apresentam a funcionalidade e dosagem diária recomendada de um conjunto de probióticos.

PROBIÓTICO	FUNCIONALIDADE	DOSE DIARIA RECOMENDADA
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Presente no trato gastrointestinal, conhecido principalmente por aumentar a digestibilidade. Corrige a flora intestinal; durante o uso de terapias antifúngicas/ leveduras; durante ou após antibioticoterapia; indicado para má absorção intestinal e distúrbios gastrointestinais. Diarreia persistente ou constipação podem indicar necessidade de suplemento.	200 Milhões a 50 Bilhões de UFC's
<i>Lactobacillus salivarius</i>	Probiótico produtor de ácido láctico auxilia na prevenção de infecções por outros microrganismos. Auxilia no reequilíbrio da flora intestinal; melhora da imunidade.	200 Milhões a 10 Bilhões de UFC's
<i>Lactococcus lactis</i>	Produtor de ácido láctico, normalmente encontrado no leite, muito utilizado para a preparação de produtos lácteos fermentados. Indicado para tratamento de diarreia aguda, principalmente em pacientes com intolerância à lactose.	1 a 100 Milhões UFC's

PROBIÓTICO	FUNCIONALIDADE	DOSE DIARIA RECOMENDADA
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Probiótico lácteo, representa um quarto da flora intestinal. Indicado em infecções intestinais, diarreias, infecções urinárias e vaginais, alergias alimentares e, principalmente, para paciente com intolerância à lactose.	200 a 400 Milhões UFC's
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Produtor de ácido láctico, inibe infecções do trato urinário e vaginal. Auxilia no tratamento desintoxicação de metais pesados, alergia alimentar, eczema tópico, tratamento e prevenção de diarreia em crianças, pode ser usado durante ou após antibioticoterapia.	500 Milhões a 10 Bilhões
<i>Streptococcus faecium</i>	Produtor de ácido láctico e amilase, apresenta sinérgia e simbiose com o <i>Lactobacillus acidophilus</i> . Restabelece o equilíbrio da flora intestinal, protege o organismo de bactérias patogênicas e vírus, atenua os surtos diarreicos, reduz a constipação. Pode potencializar os efeitos benéficos do Metotrexato no tratamento de artrite.	200 a 600 Milhões de UFC's

PROBIÓTICO	FUNCIONALIDADE	DOSE DIARIA RECOMENDADA
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Produtor de ácido láctico e acético, presente no intestino grosso, retarda crescimento de <i>E. coli</i> , <i>Clostridium</i> e <i>Salmonella</i> , além das leveduras. Auxilia na absorção de minerais e vitaminas. Utilizado nos casos de enterocolite e constipação, como coadjuvante em cirrose hepática, desequilíbrio da flora intestinal após terapia com antibióticos, contribui com a regulação dos movimentos peristálticos intestinais e com a prevenção de alergias.	2,5 a 10 Bilhões de UFC's
<i>Lactobacillus casei</i>	Produtor de ácido láctico, melhora a digestão, reduz a intolerância ao leite, melhora quadros de constipação, reduz a flatulência provocada por certos alimentos e promove melhora nos quadros de diarreias.	200 Milhões a 10 Bilhões de UFC's
<i>Bifidobacterium breve</i>	Fermentador de açúcar, produtor de ácido láctico e acético. Proporciona alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável. Melhora a imunidade e regula a função intestinal.	1 a 10 Milhões de UFC's

PROBIÓTICO	FUNCIONALIDADE	DOSE DIARIA RECOMENDADA
<i>Bifidobacterium Lactis</i>	Produtor de ácido láctico. Melhora a imunidade, regula a função intestinal e reequilibra a microbiota intestinal. Melhora quadros de diarreia.	100 Milhões a 1 Bilhão de UFC's
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Probiótico que proporciona melhora dos transtornos gastrintestinais, diarreias e intolerância à lactose. Melhora dos sintomas da síndrome do intestino irritável.	10 Milhões a 1 Bilhão de UFC's
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Este probiótico é usado no combate a vários tipos de distúrbios gastrointestinais, como diarreia associada ao uso de antibióticos e tratamento da diarreia causada pelo <i>C. difficile</i> , tanto nos casos de prevenção, quanto nos casos de recorrência da doença. Prevenção e tratamento da diarreia do viajante.	10 Milhões a 1 Bilhão de UFC's
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Produtor de ácido láctico. Proporciona alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável, melhora da saúde intestinal e melhora do sistema imunológico.	10 Milhões a 10 Bilhões de UFC's

PROBIÓTICO	FUNCIONALIDADE	DOSE DIARIA RECOMENDADA
<i>Bifidobacterium longum</i>	Produtor de ácido láctico, acético e succínico, o qual favorece a produção de energia. Proporciona melhora da saúde intestinal, alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável e melhora dos quadros de diarreia.	1 Milhão a 10 Bilhões de UFC's
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	Produtor de ácido láctico. Indicado para infecções, constipação, colesterol alto, intolerância à lactose, sistema imunológico suprimido, enxaqueca, estomatite e glossite aftosa e vaginites não específicas.	10 Milhões a 4,5 Bilhões de UFC's

Destaca-se também a importância das matérias-primas adequadas para a fermentação pelas bactérias probióticas. Alimentos prebióticos, ricos em fibras solúveis e fermentáveis, como FOS, inulina ou amido resistente (banana verde, alho, cebola, raiz de bardana, batata yacon, aspargo, lentilha, feijão, ervilha, raiz de chicória, alcachofra) devem ser incluídos diariamente na dieta³⁶. A carência de FOS, inulina e amido resistente dificultam a fixação das bactérias probióticas no intestino, comprometendo a ação das mesmas.

Tabela 6 - Principais probióticos indicados na pediatria

Probiótico / Importância Clínica	Tratamento da diarreia infecciosa aguda	Prevenção da diarreia associada a antibióticos	Prevenção da diarreia nosocomial	Prevenção das infecções gastrointestinais comuns adquiridas na comunidade	Terapia adjuvante na erradicação do H. Pylori	Alívio de alguns sintomas dos transtornos intestinais funcionais
<i>Lactobacillus ruteri</i>	10 bilhões de UFC's/dia	100 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia	1 bilhão de UFC, 2 vezes ao dia	-	100 milhões de UFC's/dia	100 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-	-	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia
<i>Lactobacillus casei</i>	-	-	-	10 bilhões de UFC's/dia	10 bilhões de UFC's, diariamente, por 14 dias	-
<i>Saccharomyces boulardii</i>	200 milhões de UFC's, 3 vezes ao dia	250 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-	-	-	-
<i>Lactococcus lactis</i>	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium lactis</i>	-	10 milhões de UFC's/dia	100 milhões de UFC's/dia	10 milhões de UFC's/dia	-	-
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	500 a 700 milhões de UFC's/dia	-	-	-	-	-

Tabela 7 - Principais probióticos indicados para adultos

Probiótico / Importância Clínica	Tratamento da diarreia infecciosa aguda	Prevenção da diarreia associada a antibióticos	Terapia adjuvante na erradicação do H. Pylori	Redução dos sintomas associados à má digestão da lactose	Alívio dos sintomas da síndrome do intestino irritável	Prevenção de diarreia por <i>C. difficile</i>
<i>Lactobacillus ruteri</i>	-	200 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia	100 milhões de UFC/dia	200 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia	100 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 bilhão de UFC's, 2 vezes ao dia	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	6 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	1 bilhão de UFC's/dia
<i>Lactobacillus casei</i>	*	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-	*	-	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	-	120 milhões de UFC's, 2 vezes ao dia	-	-	-	-
<i>Lactococcus lactis</i>	-	-	-	*	10 bilhões de UFC's/dia	-
<i>Saccharomyces boulardii</i>	2 a 6 bilhões de UFC's/dia	10 bilhões de UFC's, 2 vezes ao dia	4 bilhões de UFC's/dia	100 milhões de UFC's/dia	20 bilhões de UFC's, diariamente/dia	3 bilhões de UFC's, por 28 a 60 dias
<i>Streptococcus faecium</i>	100 milhões de UFC's/dia	*	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium lactis</i>	-	10 milhões de UFC's/dia	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium breve</i>	-	-	-	-	10 bilhões de UFC's/dia	-

* Sem dose definida

OBS: Não existe um consenso sobre as doses de probióticos a serem administradas. Os trabalhos apresentam grandes variações em termos de dosagens.

O que já está bem definido é que a variabilidade de cepas é muito importante para tentar mimetizar a microbiota humana, permitindo melhores resultados. Uma boa orientação é iniciar a suplementação com doses mais altas de cada lactobacilos e subsequentemente manter o paciente com doses mais baixas e, obviamente, mais econômicas.

Tabela 8 - Exemplo de formulação de simbiótico para recomposição da microbiota:

Componente	Quantidade
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4,5 bilhões de UFC's
<i>Lactobacillus helveticus</i>	190 milhões de UFC's
<i>Lactobacillus casei</i>	365 milhões de UFC's
<i>Lactobacillus lactis</i>	300 milhões de UFC's
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	150 milhões de UFC's
<i>Lactobacillus plantarum</i>	100 milhões de UFC's
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	75 milhões de UFC's
<i>Bifidobacterium lactis</i>	7,5 bilhões de UFC's
<i>Bifidobacterium brevis</i>	750 milhões de UFC's
FOS	500 mg
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Manipula 30 cápsulas

Indicação: composto por 7 cepas diferentes, adicionado de pré-biótico, é uma composição única para a disbiose grave.

Posologia: Tomar 1 cápsula ao dia

Tabela 9 - Exemplo de formulação de probiótico para a diarreia aguda pediátrica:

Componente	Quantidade
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	66 milhões de UFC's
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	36 milhões de UFC's
<i>Saccharomyces boulardii</i>	13 milhões de UFC's
<i>Bifidobacterium longum</i>	8,7 milhões de UFC's
Sachê efervescente qsp	1 unidade

Manipule 60 envelopes

Indicação: auxilia na recuperação do quadro de diarreia em crianças

Posologia: dissolver o conteúdo de 1 envelope em 200 mL de água e tomar 2 vezes ao dia ou conforme orientação médica/nutricional.

Devido às dificuldades encontradas na alimentação de crianças no TEA, é possível a manipulação como veículo efervescente como opção de suplementação. Outra opção é a manipulação como iogurte, quando os laticínios estiverem liberados na dieta. Ambos são particularmente interessantes por permitirem o aporte de grandes quantidades e variabilidade de dosagens, com sabor interessante e na forma líquida, que favorece a administração.

Tabela 10- Exemplo de formulação probiótica, como iogurte

Componente	Quantidade
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	400 milhões de UFC's
<i>Streptococcus faecium</i>	300 milhões de UFC's
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	300 milhões de UFC's
FOS	500 mg
Iogurte sem lactose qsp	1 unidade

Preparar 30 sachês

Indicação: Pool de pré e probióticos com 1 bilhão de UFC's

Posologia: Dissolver o conteúdo de 1 envelope em água gelada e homogeneizar até completa solução. Tomar 1 sachê ao dia antes de dormir ou em jejum, 20 minutos antes do café da manhã.

Probióticos também podem contribuir para a redução da ansiedade, para a melhoria do quadro de estresse e para o aumento dos níveis de BNDF (Fator neurotrófico derivado do cérebro).

Tabela 11 - Exemplo de formulação probiótica, para redução da ansiedade

Componente	Quantidade
<i>Lactobacillus helveticus</i>	1,9 bilhões de UFC's
<i>Bifidobacterium longum</i>	1,1 bilhões de UFC's
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Mandar 30 cápsulas / Tomar 1 dose ao dia.

O alho, além de fibras, possui fitoquímicos, que parecem promover a sobrevivência de neurônios derivados de várias regiões do cérebro, prevenir a atrofia no cérebro frontal, melhorar habilidades de aprendizagem e reter a memória. Os efeitos promovidos pelo alho também podem ser atribuídos ao aumento da atividade antioxidante, principalmente pelo aumento dos níveis de glutathione¹⁷⁴. Por fim, o alho também possui importantes propriedades antifúngicas¹⁷⁵.



Formado por rica composição de nutrientes importantes para o bom funcionamento do organismo, como: aminoácidos, flavonóides, pectinas, compostos fenólicos, compostos sulfurados, adenosina, ferro, iodo, silício, selênio e vitamina B1, B2, B6, C. De ação anti-oxidante, o óleo de alho combate radicais livres e suas consequências. Contribui com a redução dos níveis de colesterol sanguíneo; previne resfriados e infecções do aparelho respiratório.

Figura 12 - Exemplo de suplemento de óleo de alho

Um composto também eficaz no tratamento de fungos é o ácido caprílico. O mesmo pode ser manipulado na forma de caprilato de sódio, com doses comuns entre 150 a 250mg de 8 em 8h. Doses devem ser evoluídas lentamente sob supervisão de nutricionista. Bifidobactérias também competem com fungos. O óleo

de coco contém os ácidos graxos caprílico e cáprico, antifúngicos naturais (1 colher de sopa ao dia).

Recolocar

Para reequilibrar o organismo a digestão deve ser muito boa. Chás digestivos (alecrim, sálvia, gengibre, canela, erva-doce, hortelã, cidreira, etc.), bebidas que mantêm o pH gástrico mais baixo, como limão, vinagre de maçã cru, abacaxi, ou com propriedades protetoras (aloe vera) são indicados. O aloe vera é também rico em enzimas digestivas, que auxiliam na reparação da mucosa³⁶. Pequena quantidade de chás digestivos (150 ml) com gotas de limão e sem açúcar podem ser ofertados após as refeições.

O abacaxi e o limão estimulam a secreção de ácido clorídrico melhorando principalmente a digestão das proteínas presentes nas carnes. A enzima bromelina, do abacaxi, também melhora a digestão das proteínas consumidas nas refeições principais. O mamão contém a enzima papaína, que possui a mesma propriedade. A seguir, descrevemos alguns ingredientes que favorecem a digestão.

Pancreatina

Obtida do pâncreas fresco de suínos, constituído das seguintes enzimas amilase, lipase e tripsina. A enzima pancreatina atua na digestão e absorção de gorduras, proteínas e carboidratos. Manifesta seus primeiros efeitos no duodeno e na parte superior do jejuno. Por este motivo um revestimento entérico previne destruição ou inativação pela pepsina gástrica. A tripsina converte grandes

proteínas em peptídeos; a amilase converte amido em maltose e a lipase converte gorduras em ácidos graxos e glicerol.

É indicada para terapia de reposição de enzimas em pacientes com deficiência de secreção pancreática exócrina, principalmente decorrente de: fibrose cística, pancreatite crônica, pós-pancreatectomia, obstrução do ducto causada por câncer no pâncreas, insuficiência pancreática e esteatorreia devido à síndrome de má-absorção pós-gastrectomia.

Dose usual: 50 a 500mg.

Protease

Enzima secretada pelo pâncreas que participa da degradação das proteínas resultantes da ação da pepsina gástrica.

Indicação: Insuficiências digestivas; suplementação em pacientes portadores de fibrose cística com Insuficiência pancreática e/ou esteatorreia.

Dose usual: 100 a 300mg.

Pepsina

Pepsina contém enzimas proteolíticas segretadas pelo estômago, que controlam a degradação de proteínas em proteoses e peptonas.

Indicado como tratamento coadjuvante na hipocloridria, deficiência de secreção de enzimas digestivas.

Amilase

Enzima que promove a digestão do amido, das gorduras e proteínas.

Lipase

Enzima responsável pela quebra dos lipídeos. Indicada nos casos de deficiência em enzimas pancreáticas, indigestão; fibrose cística; doença celíaca, doença de Crohn.

Dose usual: 100 a 300 mg.

Papaína

Enzima proteolítica extraída do fruto do mamão com ação proteolítica e anti-inflamatória. Auxilia na digestão de proteínas em pacientes com dispepsia crônica e gastrite.

Dose usual: 100 a 300mg

Glutamina

A glutamina é um aminoácido incluído no grupo dos aminoácidos dieteticamente não essenciais, sendo o principal aminoácido que nutre os enterócitos. Promove a proliferação celular intestinal e tem grande importância na manutenção da integridade da mucosa.

Dose usual: 500mg a 10g.

Tabela 12 - Sugestão de manipulação de glutamina

L-glutamina		150 g
-------------	--	-------

Mande 1 pote com dosador de 5g. Sem sabor e sem excipiente.

Indicação: reparação intestinal.

Posologia: medir 5g no dosador e dissolver em água ou outro líquido.

Tomar 1 a 2 vezes ao dia, conforme indicação médica ou nutricional.

Bromelina

É uma mistura de enzimas proteolíticas encontradas no abacaxi com ação anti-inflamatória e antiexsudativa. Auxilia na digestão comumente utilizada em associação com outras enzimas.

Dose usual: 50 a 1000 mg

Gengibre

O gengibre (*Zingiber officinale*) é um rizoma que estimula o trato gastrointestinal, aumenta o peristaltismo e tônus intestinal. Possui ação antiemética e estimula a atividade enzimática.

Dose usual: 200 a 4000mg.

Boldo

O Boldo (*Peumus boldus*) favorece a digestão por apresentar as seguintes ações estimulante de secreção gástrica, antidispeptico, colorético, colagogo, antiespasmódico, tratamento de cálculos biliares, cistites e colelitíase.

Dose usual: 200 a 2000mg

Tintura de Alecrim

A Tintura de Alecrim apresenta indicação para dispepsias, além de aumentar a secreção biliar.

Tabela 13 - Exemplo de prescrição de tintura de alecrim

Tintura de Alecrim

|||

60 mL

Posologia: Tomar 15 a 20 gotas, adicionadas em meio copo de água, antes das refeições.

Betaina Cloridrato (HCl)

Betaina HCl é uma fonte de ácido hidroclorídrico.

Indicado principalmente em quadros de hipocloridria.

Dose Usual: 50 a 300mg.

Tabela 14 - Sugestão de mix de nutrientes na hipocloridria

Betaina HCl	50 mg
Zinco (quelado)	30 mg
Cálcio (citrato)	100 mg
Excipiente asp	1 cápsula

Tabela 15 - Sugestão de pool de enzimas proteolíticas 300

Componente	Quantidade
Pancreatina	60 mg
Protease	60 mg
Pepsina	60 mg
Papaína	60 mg
Bromelina	60 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Indicação: melhora do processo digestivo

Posologia: tomar 1 cápsula após as 2 principais refeições do dia

Tabela 16 - Sugestão de pool de enzimas proteolíticas 600

Componente	Quantidade
Pancreatina	100 mg
Protease	100 mg
Lipase	100 mg
Papaína	100 mg
Bromelina	100 mg
Amilase	100 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Indicação: melhora do processo digestivo

Posologia: tomar 1 cápsula, 30 minutos antes das principais refeições do dia

Reparar

Sementes com propriedades antifúngicas, como as de frutas cítricas e semente de abóbora também são úteis nesta fase. Recomenda-se o consumo de 1 colher de sopa para crianças e 2 colheres de sopa para adultos, por 7 a 10 dias.

O reparo da mucosa intestinal se dá por meio da adesão à uma dieta não irritativa, com a exclusão de açúcar, farinhas refinadas, frituras, gordura trans, café, chá preto, refrigerantes, cacau, alimentos industrializados em geral. Este reparo é estimulado pelo adequado aporte de nutrientes necessários para a regeneração e proliferação celular, incluindo zinco, vitaminas E, A, C, B12, ácido fólico,

glutamina, além de compostos antioxidantes e antiinflamatórios (ômega-3, óleo de linhaça, gengibre, alho, açafrão, aloe vera).

Tabela 17 - Exemplo de formulação para reparo

Componente	Quantidade
Vitamina B1 (Tiamina)	30 mg
Vitamina B2 (Riboflavina)	3,3 mg
Vitamina B3 (Nicotinamida)	50 mg
Vitamina B5	500 mg
Vitamina B6 (Piridoxina)	10 mg
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	15 mcg
Magnésio quelado	200 mg
Zinco quelado	15 mg
Excipiente qsp	1 dose (cápsulas)

Indicação: reparo intestinal

Posologia: Tomar 1 dose ao dia

Outras estratégias adequadas na fase de reparo³⁶:

1. Melhorar a digestibilidade dos alimentos: socar, hidratar e germinar grãos aumenta a sua digestibilidade, hidratar e germinar sementes e oleaginosas, fermentar os vegetais; sucos vegetais aumentam a digestibilidade e densidade de nutrientes;

2. Melhorar a qualidade nutricional da dieta: aumentar o consumo de alimentos ricos em nutrientes (vitaminas, minerais e fitoquímicos), como vegetais, frutas,

cereais integrais, sementes. Os mesmos são também fontes de fibras solúveis, que serão utilizadas pelas bactérias probióticas para a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), devem ser ofertadas em abundância. Os AGCC servem de energia para as células intestinais, assim como a glutamina, combustível principal dos enterócitos. Crianças com TEA podem ter um baixo consumo de hortaliças e fibras. As mesmas devem ser apresentadas na alimentação de diferentes formas, se necessário disfarçando-as (em sucos, almôndegas, panquecas, muffins, bolos, molhos, omeletes, quiches e sopas) com o intuito de aumentar a oferta de nutrientes da dieta;

3. Auxiliar as vias da metilação e sulfatação através de suplementação: nutrientes que podem dar suporte para essas vias bioquímicas são os doadores de metil e nutrientes que participam como cofatores enzimáticos da metilação e transulfatação. Vitamina B12, ácido fólico, vitamina B6, zinco, magnésio, colina, dimetilglicina (DMG), trimetilglicina (TMG ou betaína) e molibdênio são importantes nutrientes a considerar. Alimentos ricos em doadores de metil (como a couve), como o MSM (metil-sulfonil-metano), são recomendados, além da ingestão dos outros nutrientes.

Metilação, Transulfatação e Sulfatação são atividades bioquímicas de eliminação de compostos tóxicos. Quando tais reações não acontecem na velocidade adequada, problemas relacionados à intoxicação podem se agravar, incluindo ansiedade, déficit de atenção e distúrbios do sono. Como abordado no capítulo sobre [toxinas e estresse oxidativo](#), existem nutrientes importantes no processo de destoxificação, incluindo aminoácidos, caroteno, vitaminas C, E, complexo B e os minerais zinco, magnésio e selênio. Assim, a dieta variada é muito importante. Alimentos ricos em enxofre (como brócolis, repolho, couve-flor e couve) contribuem para o aumento da expressão de enzimas importantes que

atuam no processo de destoxificação¹⁷⁶. O selênio, disponível em grandes quantidades na castanha do Brasil, possui efeitos antioxidantes e neuroprotetores, por participar das selenoproteínas. O mineral também combate os efeitos do mercúrio¹⁷⁷.

A dimetilglicina é importante para a produção de neurotransmissores, contudo existem poucos estudos em relação ao uso deste suplemento no autismo¹⁷⁸. Existem mais estudos em relação às vitaminas participantes das vias de metilação e transulfatação. Crianças com TEA normalmente respondem bem a suplementação de vitamina B12, segundo mostra o inquérito com pais de autistas pelo realizado pelo Instituto de Pesquisa do Autismo, com 72% de respostas positivas³⁶. A suplementação de B9 e B12 também é eficiente para aumentar a glutatona e reduzir o estresse oxidativo³¹.

Tabela 18 - Sugestão de suplementação de B12 sublingual

Vitamina B12	200 a 1.000 mcg
Veículo sublingual qsp	0,5 mL

Aviar 10 mL

Indicação: déficit dos níveis de vitamina B12

Posologia: administrar 10 gotas, 2 vezes ao dia, sob a língua.

Também pode ser manipulado na forma de pastilha ou comprimidos sublinguais.

Tabela 19 - Sugestão de suplemento de suporte à destoxificação hepática

	Dosagem
Benfotiamina	40 mg
Niacina	25 mg
P5P (Piridoxal-5-fosfato)	45 mg
SAME	100 mg
FC oral (Fosfolipídeo de caviar)	75 mg
NAC (N-acetil-cisteína)	300 mg
Silimarina	250 mg
Betaína anidra	250 mg

Mande 60 doses (cápsulas)

Indicação: destoxificação hepática

Posologia: 1 dose após desjejum e jantar

Tabela 20 - Sugestão de suplementação de Glutathione

Glutathione	50 a 200 mg
Comprimido SL qsp	1 unidade

Posologia: deixar dissolver sob a língua 2 vezes ao dia

Indicação: antioxidante, antiinflamatório, quelante de metais, modulador do sistema imune.

A glutathione é melhor absorvida via SL (sublingual).

A suplementação líquida de CoQ10, MSM and N-acetil-cisteína (NAC) melhora o estado nutricional e metabolismo de crianças com autismo, além de contribuir para a redução da hiperatividade¹⁷⁹. NAC é a forma estável do aminoácido não essencial cisteína. Necessário para a formação do antioxidante e destoxicante glutathione.

Nikoo e colaboradores divulgaram estudo em 2015, realizado com crianças de 4 a 12 anos, divididas em 2 grupos. Um dos grupos recebeu NAC em doses entre 600 e 900 mg/dia junto com risperidona. O principal resultado foi a redução da irritabilidade entre a 5a e a 10a semana de tratamento. O objetivo da suplementação de NAC foi restaurar os níveis de GSH. Os autores sugerem que a ação de NAC ao tratamento de autistas pouco respondentes ao tratamento medicamentoso convencional é uma alternativa a ser considerado¹⁸⁰.

Tabela 21 - Sugestão de suplementação para a restauração de GSH

NAC (N-acetilcisteína)	600 mg
Selênio (como metionina)	25 mcg
Veículo efervescente	2 g

Mande 30 unidades

Posologia: Dissolver o conteúdo de 1 envelope em água e tomar à noite

A coenzima Q10 é solúvel em água. O ubiquinol é 3 a 5 vezes melhor absorvido quando comparado à forma oxidada (ubiquinona). A dose geralmente recomendada de ubiquinol é de 2 a 8mg/kg de peso, fracionada em 2 vezes ao dia,

às refeições. Como a ubiquinona é menos absorvida sua dosagem é maior (5 a 30 mg/kg/dia). A meia vida plasmática da CoQ10 é de aproximadamente 36 horas. Após 1 mês de administração oral, níveis caem novamente após 2 semanas de interrupção. A CoQ10 também é reduzida com o envelhecimento. Indivíduos com 50 anos tem aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos de indivíduos com 20 anos⁷⁷.

4. Suplementação nutricional: vitaminas, minerais, ácidos graxos e aminoácidos podem ser prescritos, conforme a necessidade. Adicionar nutrientes que dão suporte à detoxificação hepática (zinco, cobre, vitamina A, B2, B3, B5, B6, B12, ácido fólico, ferro, colina); compostos sulfurados, sendo as brássicas a principal fonte, além do alho. Outros alimentos e fitoterápicos que dão suporte para o fígado podem ser utilizados: silimarina (cardo mariano), resveratrol, dente-de-leão, chá verde, boldo, alcachofra, própolis, aloe vera, entre outros³⁶. Como é a deficiência de B6, B9, B12 e vitamina D são comumente observadas, tais nutrientes deveriam ser suplementados⁸⁵.

4.1 Suplementação de vitamina D

Estudos mostram que o consumo de vitamina D pode ser baixo em crianças com autismo¹⁸¹, principalmente quando há exclusão dos laticínios da dieta¹⁸². Existe associação entre a hipovitaminose D (25-hydroxyvitamin D) e o maior risco de TEA uma vez que a vitamina D regula o sistema imune. Sem identificar agentes estranhos e eliminar substâncias tóxicas o cérebro fica mais susceptível a

alterações. A deficiência de vitamina D pode contribuir para a produção de anticorpos glicoproteicos anti-mielina.

Crianças com TEA possuem menores concentrações plasmáticas de vitamina D^{183,184,185,186,187}. Existem receptores para vitamina D no cérebro¹⁸⁸. Sem a ativação da vitamina D existe a hipótese da hiperatividade do sistema serotoninérgico central e hiperatividade do sistema nervoso periférico causando hiperserotoninemia¹⁸⁹. O corpo produz vitamina D quando exposto às radiações ultravioleta. Contudo pessoas que tomam pouco sol, que não abrem mão do filtro solar ou que apresentam hipovitaminose D precisam realizar a suplementação. As doses recomendadas e doses máximas vitamina D podem ser visualizadas na tabela abaixo.

Tabela 22 - Recomendação de Vitamina D

Faixa etária	Recomendação Diária (RDA)	Limite máximo (UL)
Bebês (0 a 12 meses)	400 UI/dia	1.000 UI/dia
Bebês (6 a 12 meses)	400 UI/dia	1.500 UI/dia
1 a 3 anos	600 UI/dia	2.500 UI/dia
4 a 8 anos	600 UI/dia	3.000 UI/dia
9 a 70 anos	600 UI/dia	4.000 UI/dia
> 70 anos	800 UI/dia	4.000 UI/dia
Gestantes e lactantes	600 UI/dia	4.000 UI/dia

Fonte: IOM, 2011¹⁹⁰

Recomenda-se a suplementação de vitamina D durante toda a gestação¹⁹¹, uma vez que a vitamina D também protege o DNA contra danos, reduz o estresse oxidativo e a inflamação no cérebro¹⁹².

Serotonina, ocitocina e vasopressina, três hormônios que afetam o comportamento social, também são ativados pela vitamina D. A vitamina D ativa o gene TPH2 (triptofano hidroxilase 2) que codifica as reações de transformação do triptofano em serotonina no cérebro. Mas o gene que codifica a enzima triptofano hidroxilase 1 é inibido pela vitamina D em outros locais, como intestino e na placenta. Isto explicaria os altos níveis de serotonina no intestino e baixos níveis no sangue de indivíduos autistas. Também explicaria o porque de meninos terem maior prevalência de autismo do que meninas já que outros hormônios como o estrogênio também aumentam a serotonina no cérebro de meninas. Explicaria também a presença de anticorpos autoimunes em mães de crianças autistas¹⁹³.

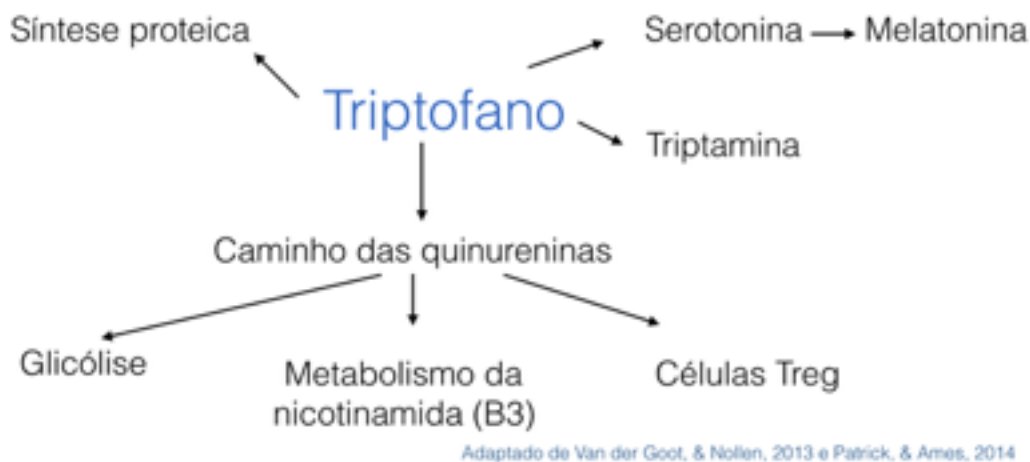


Figura 13 - Metabolismo do triptofano

Gestantes com níveis adequados de vitamina D (30 ng/ml) possuem metabolismo normal de TPH1 na placenta, produzindo serotonina e quiruneninas. Estas geram células Treg, que permitem auto-tolerância e desenvolvimento cerebral normal. Quando a deficiência de vitamina D é constatada (30 ng/ml), TPH1 é expresso exageradamente ocasionando maior produção de serotonina e menor produção de células Treg. Dessa forma anticorpos maternos podem atacar o tecido cerebral fetal¹⁹³.

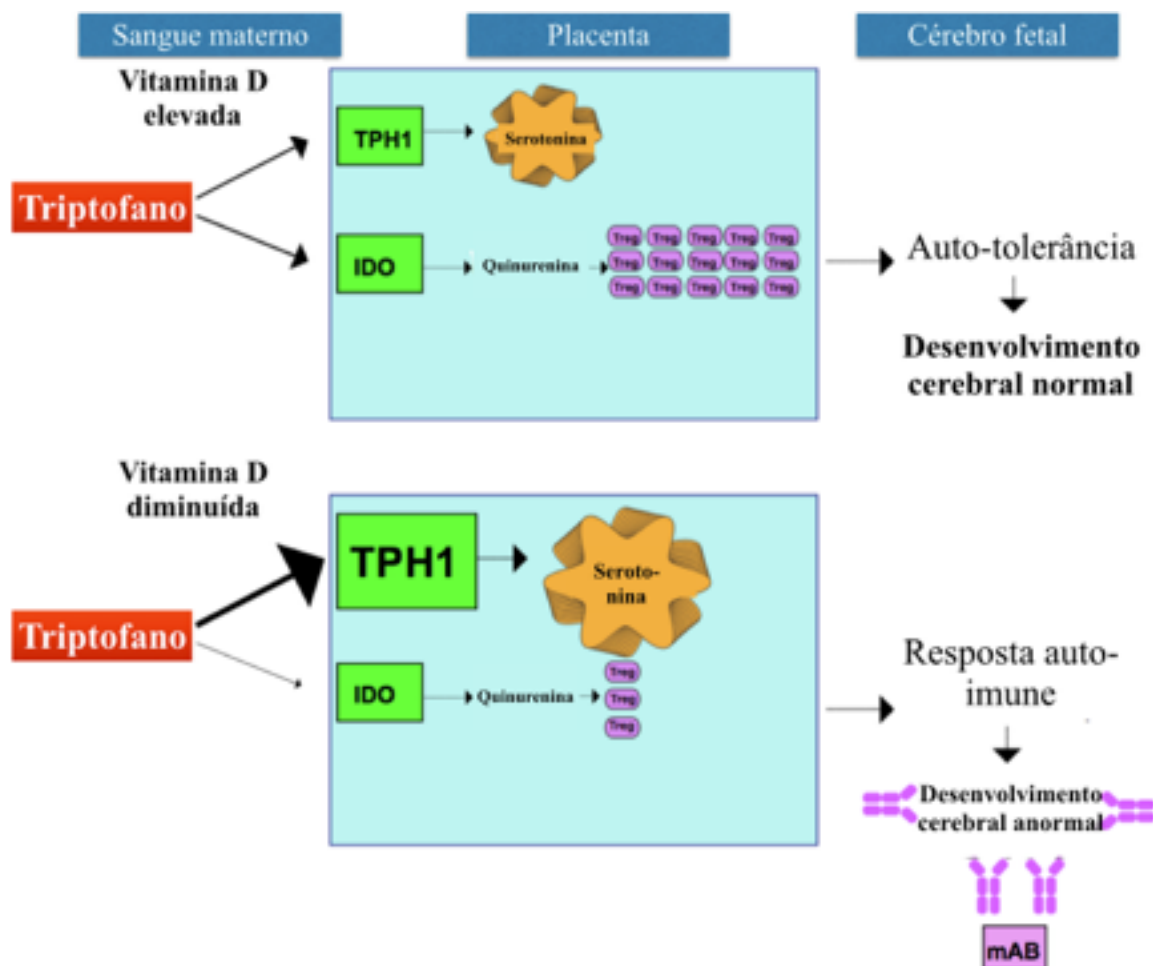


Figura 14 - Importância da vitamina D para o desenvolvimento neuronal normal¹⁹³

A inflamação crônica também reduz a formação de quinurenina (neuroprotetora) e aumenta a formação de ácido quinolínico - KYNA (gerador de radicais livres e de maior toxicidade no sistema nervoso central e indutor de apoptose de neurônios). Desta forma, a suplementação de vitamina D, ômega-3 e probióticos é estratégia importante, inclusive na gestação.

A toxicidade devida à suplementação de vitamina D é rara. Ela é consequência de hipercalcemia, que surge com doses maiores que 10.000 UI/dia e está associada a níveis plasmáticos de 25(OH)D maiores que 100 ng/ml (250 nmol/l).

Existem muitas formas farmacêuticas disponíveis para suplementação de vitamina D. A suplementação deve sempre ser realizada com a Vitamina D3 (Colecalciferol) , uma vez que ela está mais próxima na cascata metabólica de se transformar na forma ativa de 25(OH)D. As diferentes apresentações passíveis de manipulação da vitamina D, contribuem para a adesão do paciente ao tratamento. Existe a possibilidade de manipulação em gotas, cuja vantagem é o reduzido volume administrado e a possibilidade de titulação da dose por gotas. Caso o profissional prescritor entenda que a dose administrada deve ser aumentada ou reduzida, pode orientar o paciente e facilmente realizar a mudança na dosagem.

Tabela 23 - Exemplo de prescrição de Vitamina D

Vitamina D3	1.000 a 9.900 UI/dia
Gotas sublinguais qsp	0,5 mL

Posologia: administrar 10 gotas (0,5 mL) embaixo da língua 1 vez ao dia ou conforme orientação do prescritor.

Embora não haja estudos comparativos das diferentes vias, a administração sublingual da vitamina D3 é cômoda para o paciente. O comprimido sublingual tem um tamanho pequeno e confortável e os resultados clínicos têm demonstrado boa resposta, observável nos exames laboratoriais subsequentes.

A possibilidade de variabilidade da dosagem no ato do preparo da formulação é uma das principais vantagens de se manipular formulações. Entretanto, também existem produtos prontos no mercado para suplementação da Vitamina D3.



- Veiculada em Óleo de Coco
- Sem açúcar.
- Leve sabor de framboesa.
- Contem 200 UI por gota.

Figura 15 - Exemplo de suplemento de Vitamina D

4.2 Suplementação de complexos de nutrientes

A suplementação de complexos¹⁹⁴ é eficiente para melhoria da metilação e sulfatação, redução do estresse oxidativo, redução da disfunção mitocondrial⁷⁷, da hiperatividade e agressividade. Foram ofertadas às crianças de 4 a 8 anos as quantidades mostradas na Tabela 24.

Tabela 24 - Sugestão de multivitamínico e mineral

Item	Quantidade	Item	Quantidade
Vitamina A (palmitato)	1.000 UI	Vitamina C (ascorbato de cálcio)	600 mg
Vitamina D (colecalfiferol)	300 UI	Vitamina B1 (Tiamina HCl)	20 mg
Mix de tocoferóis	70 mg	Vitamina B3 (niacina)	15 mg
Lítio orotato	500 mcg	Vitamina B3 (niacinamida)	10 mg
Vitamina E	150 UI	Vitamina B5 (pantotenato de Ca)	15 mg
Inositol	100 mg	Vitamina B6 (piridoxina HCl)	40 mg
Coenzima Q10	50 mg	Ácido Fólico	100 mcg
Mix de carotenóides	3,6 mg	Ácido Folinico	550 mcg
N-acetil cisteína	50 mg	Biotina	150 mcg
Cromo quelado	70 mcg	Vitamina B2 (riboflavina)	20 mg
Iodo (iodo potássio)	100 mcg	Cálcio (ascorbato de cálcio)	100 mg
Manganês quelado	3 mg	Magnésio hexahidrato de cloro	100 mg
Enxofre (MSM)	500 mg	Sódio molibdato diidrato	150 mcg
Zinco gluconato	12 mg	Seleniometionina	22 mcg
Outros ingredientes:	aroma natural de cereja, sacarose, sucralose, preservativos (sorbato de potássio, benzoato de potássio)		

Recomenda-se o uso de 100 a 300mg/dia de ácido lipóico em crianças, e de 600 a 1.200 mg/dia em adultos. O ácido alfa-lipóico previne danos às mitocôndria^{79,80} e melhora a biogênese e função das mesmas. Estes efeitos ocorrem primariamente pelo estímulo do consumo de oxigênio e beta oxidação. Shen e colaboradores (2008) indicam a suplementação combinada de nutrientes como ácido lipóico, carnitina, nicotinamida e biotina, com o intuito de melhorar a intolerância à glicose, reduzir a secreção de insulina, o nível de ácidos graxos livres circulantes e estimular a biogênese mitocondrial⁷⁶.

Tabela 25 - Exemplo de formulação de ácido lipóico em cápsulas gastrorresistentes

Ácido lipóico	600 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Manipule 30 cápsulas - gastrorresistentes

Posologia: tomar 1 cápsula 1 vez ao dia após as refeições ou a critério médico/nutricional

O ácido lipóico também é recomendado para o tratamento de complicações do diabetes.

Nas dosagens acima de 100 mg, o ácido lipóico pode provocar irritação gástrica, o que pode ser evitado com a preparação de cápsulas gastrorresistentes.

Alguns alimentos possuem pequenas quantidades de ácido alfa-lipóico como espinafre, brócolis, batata, tomate, cenoura, beterraba, inhame, couve. Como o ácido alfa-lipóico é um bom quelante, seguidores do protocolo DAN o utilizam para a redução da toxicidade por mercúrio.

Tabela 26 - Exemplo de pastilha anti-fadiga mitocondrial

	Dosagem
Coenzima Q10	25 mg
Ácido málico	12,5 mg
Acetil L-carnitina	25 mg
RDT qsp	1 unidade

Manipule 30 unidades

Posologia: administrar 1 comprimido e deixar dissolver na boca, 1 vez ao dia.

RDT é uma sigla que designa *Rapid Dissolving Tablet*. Também chamados de comprimidos orodispersíveis, são muito fáceis de administrar, pois se desintegram na boca sem necessidade de água, em menos de 30 segundos, favorecendo amplamente a administração de produtos farmacêuticos.

Tabela 27 - Suplementação para biogênese mitocondrial

PQQ (Pirroloquinolina quinona)	10 a 20 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mandar 30 doses

Posologia: tomar 1 cápsula antes ou durante as refeições.

A PQQ (Pirroloquinolina quinona) promove a biogênese de mitocôndrias. Combate os radicais hidroxila. Aumento do nível de energia, através da preservação da função mitocondrial. Melhora a função cognitiva e a memória de

curto prazo, contribuindo com a capacidade de concentração. Reduz o risco de diabetes tipo 2 e Alzheimer. Ativa o sistema imune.

4.3 Suplementação de ácidos graxos

Fórmula com ômega 3, 6 e 9 parecem melhorar as habilidades de comunicação e aprendizagem. A carência de ômega-3, especificamente, é mais comum e está particularmente ligada a maior ansiedade, impulsividade e agressividade^{195,196,197,198,199,200,201}.

A suplementação de ômega-3 pode beneficiar o indivíduo com autismo, uma vez que este nutriente é crítico para o desenvolvimento do cérebro e para a função neuronal apropriada. Múltiplos estudos vêm mostrando desequilíbrios na proporção entre Ômega 3 e Ômega 6 na dieta e na corrente sanguínea destes indivíduos. A obtenção de ômega-3 via alimentação pode ser difícil em virtude do baixo consumo de alimentos fonte (linhaça moída, salmão, sardinha, atum de boas fontes). Além disso, algumas crianças recusam-se a consumir tais alimentos com a frequência adequada (pelo menos 3 vezes por semana). O ômega-3 do óleo de peixe está associado à triglicerídeos, já no Krill está associado à fosfolipídios²⁰³, que facilitam a permeabilidade do ômega-3 no sistema nervoso central.

Ao comprar um suplemento é importante verificar se o mesmo declara na rotulagem ser livre de mercúrio. O Ômega-3 também deve vir junto com vitamina E para sua preservação. Mantenha o suplemento na geladeira se você mora em ambiente quente.

4.4 Suplementação do complexo B

A vitamina B6 (piridoxina) faz parte de vias de produção de serotonina. Também é essencial para o sistema nervoso, metabolismo dos aminoácidos e formação de anticorpos. Ajuda a converter glutamato em glutamina. Níveis excessivos de glutamato super-excitam neurônios e podem causar dano neuronal. O ideal é suplementar na forma de piridoxal-5-fosfato (forma mais bioativa).

A carência de B6 está associada a lesões na pele e língua, gengivite, náuseas e maior irritabilidade. Boas fontes nos alimentos incluem arroz integral, banana, batata melão, aves e carnes em geral. No autismo, pesquisas mostram que a suplementação de B6 resulta em melhor contato ocular, redução de comportamentos repetitivos e auto-estimulatórios, menor incidência de ataques de raiva e mal humor, maior interesse no mundo e maior domínio da linguagem.

A piridoxina, assim como o folato (B9) também são importantes para a transformação de glutamato em GABA e para a redução da homocisteína plasmática, prevenindo a demência²⁰³. No autismo, a deficiência de folato no cérebro melhora após a terapia com ácido folínico²⁰⁴. A suplementação também pode ser feita na forma de ácido fólico ou 5-MTHF (forma biologicamente ativa). Por fim, a suplementação de B9 também é importante no tratamento das disfunções mitocondriais⁶². Em crianças costuma-se recomendar doses que variam de 0,5 a 2,5 mg/kg de peso de ácido folínico, 1 a 2 vezes ao dia. Em adultos as doses de ácido folínico variam de 2,5 a 25 ao dia, administrada 1 a 2 vezes ao dia.

A carência de vitamina B12 também é observada em crianças no espectro do autismo. Sintomas comuns incluem fadiga, mudanças neurológicas e redução da

memória. A suplementação pode ser feita via sublingual em gotas ou em comprimidos. No caso da vitamina B12, a via sublingual é preferível, conforme exemplificado anteriormente.

A deficiência de vitaminas e minerais pode ser maior nos autistas já que eles costumam restringir a alimentação a poucos alimentos. Porém, para o adequado funcionamento do cérebro uma série de nutrientes, só encontrados em uma dieta variada, são necessários. Passar por uma avaliação nutricional, facilita a individualização e melhora os resultados.

Tabela 28 - Sugestão de formulação para a redução da homocisteína

	Dosagem
Vitamina B6 (piridoxal-5-fosfato)	2 mg
Ácido folínico	400 mcg
Vitamina B12 (como metilcobalamina)	10 mcg
Trimetilglicina (betaina anidra)	300 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Adultos: 1 cápsula ao dia

Crianças: 1/2 cápsula ao dia

Tabela 29 - Exemplo de fórmula de suporte para a super-metilação

	Dosagem
Colina (como bitartarato)	5 mg
SAME (5-adenosil-metionina)	500 mg
Trimetilglicina	3.000 mg
Vitamina B6	250 mg
Vitamina B12	5 mg
Ácido Fólico	10 mg
Piridoxal-5-Fosfato	50 mg
Excipiente padrão para Shakes	2g

Posologia: Dissolver o conteúdo de 1 envelope em água e tomar à noite

Tabela 30 - Sugestão de formulação de complexo B

Vitamina	Dosagem
Vitamina B1	5 mg
Vitamina B2	2 mg
Vitamina B3	0,15 mg
Nicotinamida	300 mg
Vitamina B6	2 mg
Vitamina B9	70 mcg
Vitamina B12	10 mcg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande 30 unidades

Posologia: tomar 1 a 2 cápsulas antes de dormir

4.5 Suplementação de neuromoduladores

Embora todos os micronutrientes e os ácidos graxos essenciais sejam determinantes para as funções do sistema nervoso central (SNC), o magnésio e a vitamina B6 entram na formação de todos os neurotransmissores. O magnésio é um mineral extremamente importante, participando de mais de 300 reações bioquímicas. Mantém a função normal de músculos, nervos, coração, tecido ósseo e síntese protéica. A deficiência de magnésio pode causar alterações da personalidade como ansiedade, irritabilidade, emotividade excessiva, quadros depressivos e agitação. Na infância pode causar hiperatividade. Boas fontes incluem o arroz integral, feijão, ervilhas, nozes, espinafre, rúcula, agrião e outros folhosos verde escuros.



Com a suplementação do magnésio na forma molecular de Magnésio Dimalato, obtém-se otimização da produção de energia pelo corpo e no metabolismo de carboidratos, além das funções do elemento magnésio. Trata-se de um sal quelado com ácido málico, o que confere dupla funcionalidade – todas as funções do magnésio associado aos benefícios do

ácido málico, que está intimamente relacionado à produção de energia nas mitocôndrias. De absorção prolongada, não produz desconforto gástrico e pode ser em alterações emocionais, como irritabilidade, insônia e TPM. Cada cápsula de Magnésio Di-Malato Naiak fornece 80 mg de magnésio elementar.

Figura 16 - Exemplo de suplemento de Magnésio DiMalato

Crianças autistas podem ter mais dificuldade para dormir. Além do aumento do cortisol, a inabilidade de produzir ou metilar a melatonina (hormônio que regula o sono) pode ser uma das causas do distúrbio do sono desses indivíduos. A suplementação de melatonina em crianças com TEA tem auxiliado as crianças a entrar no sono, diminui a vigília noturna e o caminhar durante a madrugada. A melatonina também possui propriedades antioxidantes, protetoras da função mitocondrial e reduz o risco de desordens neurodegenerativas²⁰⁵. A melatonina pode ser um adjuvante no tratamento da insônia, mesmo para crianças. Estudo de 14 semanas com 1 a 3 mg já mostrou efeito desde a primeira semana e manteve seus efeitos por vários meses após o uso²⁰⁶. É segura, bem tolerada²⁰⁷. De fato é o único suplemento com pesquisas suficientes para permitir um alto grau de recomendação³⁹.

No Brasil, até o dado momento, a comercialização da melatonina não está aprovada pela ANVISA. Como a produção melatonina (assim como de serotonina) dependem da disponibilidade de triptofano, folato, vitamina B6, vitamina B12, zinco e magnésio²⁰⁸, a mesma pode ser modulada com a suplementação destes nutrientes. Alguns alimentos também contém pequenas quantidades de melatonina, como tomate, morangos, azeite e nozes.

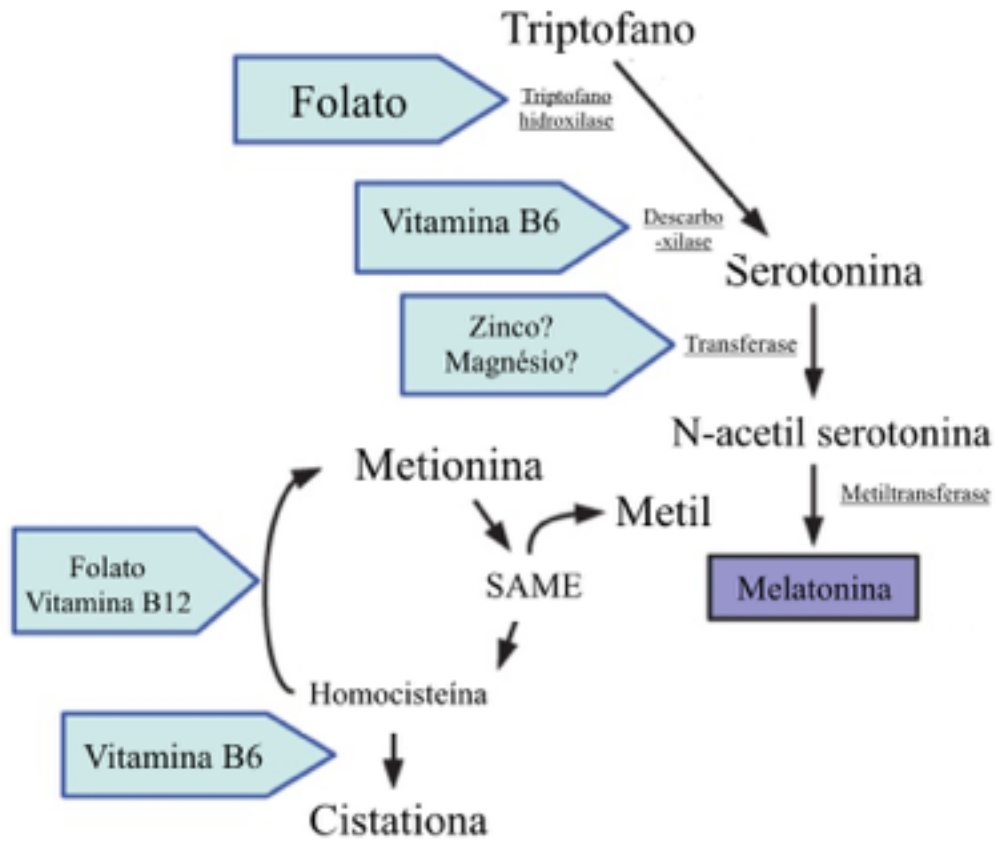


Figura 17 - Via metabólica para síntese de melatonina

Fonte: [Peuhkuri, Sihvola, & Korpela, 2012](#)

O 5- hidroxitriptofano é um precursor da serotonina e da melatonina, melhorando o sono, humor e ansiedade. Derivado do extrato da planta *Griffonia simplicifolia*, que pode ser suplementada isoladamente, ou combinada com outros nutrientes.

Tabela 31 - Sugestão de formulação para favorecimento da produção da serotonina e melatonina

5 HTP (ou extrato de <i>Griffonia simplicifolia</i>)	50 a 200 mg
Comprimido sublingual qsp	1 unidade

Mande 30 unidades

Posologia: Deixar dissolver sob a língua 30 minutos antes de dormir.

Após a administração, o ideal é manter-se com os olhos fechados em ambiente escuro, favorecendo a conversão do 5HTP em melatonina.

Tabela 32 - Sugestão de suplemento de suporte à qualidade do sono

Composto	1 a 3 anos	4-8 anos	9-13 anos
5 HTP (ou extrato de <i>Griffonia simplicifolia</i>)	35 mg	100 mg	150 mg
Niacina ^o	10 mg	15 mg	20 mg
Piridoxina ^o	30 mg	40 mg	60 mg
Glicina	15 mg	50 mg	100 mg
Taurina	15 mg	50 mg	100 mg
Inositol	150 mg	500 mg	750 mg
Magnésio Taste Free	2 mg	3 mg	6 mg
Suspensão qsp	5 mL		

Mande 150 mL

Posologia: Tomar 5 mL 30 minutos antes de dormir

Nutrientes como o ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, zinco, magnésio, betaína são necessários para a formação do SAME (S-adenosil-metionina), fundamental para a metilação e formação de todos os neurotransmissores.

Sugestões de suplementação de SAME:

Tabela 33 - Suplementação de SAME em cápsula

SAME (S-adenosil metionina)	200 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande 30 unidades

Posologia: Tomar 1 cápsula, 1 vez ao dia.

Tabela 34 - Suplementação de SAME em comprimido sublingual

SAME (S-adenosil metionina)	100 mg
Comprimido SL qsp	1

Mande 30 unidades

Posologia: Deixar dissolver sob a língua, 1 vez ao dia.

Já a **taurina** estabiliza membranas, auxilia o transporte de potássio, cálcio e magnésio, gera e regula impulsos nervosos. Junto com glicina e GABA funciona como neurotransmissor calmante. A taurina, aminoácido sulfurado, pode ter um efeito desintoxicante e protetor de neuronal^{209, 210}.

No caso de nutrientes usados para destoxificação de fase 2, a Taurina possui melhor biodisponibilidade quando administrada pela via sublingual. Quanto aos aminoácidos, como possuem enxofre em sua composição, não são muito estáveis

na forma líquida e possuem sabor mais intenso, devendo ser preferencialmente manipulados em envelopes para o preparo imediatamente antes do consumo.

Tabela 35 - Sugestão de suplementação de Taurina sublingual

Taurina	500 mg
Comprimido SL qsp	1 unidade

Mande 30 unidades

Posologia: Deixar dissolver sob a língua 1 vez ao dia

Tabela 36 - Sugestão de suplemento - GABA potencializado

GABA	500 mg
Glicina	50 mg
Inositol	650 mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Mande 30 doses (cápsulas vegetais)

Posologia: Tomar 1 dose, 1 a 2 vezes ao dia.

Pesquisas nesta área são recentes e espera-se que evoluam bastante nos próximos anos. Outros compostos vem sendo estudados com resultados promissores, compensando barreiras bioquímicas, como o picnogenol²¹¹ e o sulforafano²¹², dentre outros.

Não se indica a utilização crônica de nenhum suplemento. Os mesmos devem ser prescritos considerando-se cada fase do desenvolvimento, o consumo alimentar, sinais e sintomas apresentados. Por exemplo, existem compostos que são mais calmantes, como o magnésio, o ômega-3, a taurina, o GABA, a teanina, o 5-HTP e a melatonina. Outros são mais ativadores como a metilcobalamina, a vitamina B6, a carnitina, o picnogenol, a carnosina e a coenzima Q10.

Por fim, você também pode ouvir o [podcast](#) sobre alimentação e TEA, com algumas das informações tratadas neste capítulo.

Anexo

Formas farmacêuticas de interesse na suplementação

Produto	Funcionalidade
Cápsulas	Invólucro de gelatina capaz de ser preenchida com o fármaco e excipiente tecnicamente recomendado. De tamanho variado de acordo com a dosagem do fármaco apresenta facilidade de administração e transporte. Comporta até aproximadamente 1.000 mg de ativo. Quando a dose prescrita não cabe em uma única cápsula, realizamos a divisão de dose e o pote é devidamente etiquetado para que o paciente saiba quantas cápsulas tomar para conseguir atingir a dose prescrita.
Cápsulas Vegetais (não precisa de foto)	Feita com gelatina vegetal, não contem flúor no seu processo de produção. Ideal para veganos estritos. É importante que seja definida na prescrição a opção pela cápsula vegetal.
Cápsulas Sublinguais (não precisa de foto)	Cápsula de uso sublingual, que reduz efeitos do metabolismo de primeira passagem conferindo um acesso rápido à corrente sanguínea. Tempo de dissolução moderado, deve dissolver sob a língua.
Capuccino 	Veículo de sabor agradável, boa mascaração de sabor desagradável de <u>varios</u> fármacos, fácil administração, preparo rápido, sem <u>glutên</u> e e açúcar. Ideal para preparo de formulações para pré e pós treino, formulações coadjuvantes no tratamento da obesidade ou formulações para pacientes que apresentem necessidade de consumo de café ou de substâncias doces. * Contém lactose * Cada sachê suporta até 3g de ativos e gera cerca de 20 kcal. Glúten Free Sugar Free

Produto	Funcionalidade
C h o c o l a t e s Terapêuticos	Elaborados a partir de 50% de cacau orgânico, atuam como bons excipientes na suplementação. Não contém açúcar ou lactose e cada unidade fornece apenas 23,2 Kcal. Possui efeitos antioxidantes específicos do cacau e pode incorporar até 2 g de ingredientes ativos. Ótima opção para aqueles pacientes que apresentam desejo por doces particularmente para “chocolatras” e crianças.
Envelopes (Shakes, Veículo Efervescente)	Destinados ao preparo de pós quando a dosagem prescrita demandaria a utilização de um número muito grande de cápsulas por dose. Pode comportar uma grande variedade de ativos. Tem como excipientes disponíveis o Veículo Efervescente, Shake (contem lactose) ou Excipiente Padrão para Envelopes. Pode ser flavorizado de modo a mascarar o sabor dos ingredientes da formulação.
Gomas	Forma farmacêutica mastigável de sabor agradável, capaz de incorporar até 2g de ingredientes ativos. Contem colágeno em sua composição. Interessante para pacientes com dificuldade de deglutição. Muito baixa carga calórica.
logurtes 	Veículo sem lactose, com agradável palatabilidade, rápida preparação, leve e de fácil transporte. Ideal para pacientes que desejam apresentação diferenciada e leve para as suas formulações, sendo de grande proveito e dietas livres de lactose ou em formulações com lactobacillus, formulação coadjuvante na obesidade e formulações diversas. Formulação sem Glutên e lactose. * Cada sachê suporta até 3g de ativos *Sabor: Morango 
Lozenges	Bala dura de sabor adocicado, destinada a ser lentamente dissolvida na boca.
Pastilhas Sublinguais	Forma farmacêutica de pequeno diâmetro, tempo moderado de dissolução, melhor absorção, evita efeito de primeira passagem.

Produto	Funcionalidade
Pirulitos	Apresentação de consistência dura que tem a capacidade de permanecer em contato com a mucosa bucal por longo período, favorecendo o tratamento de afecções da boca.
RDT (Rapid Dissolving Tablet)	Comprimidos orodispersível, de rápida desintegração na boca, em torno de 10-60 segundos, absorção pré-gástrica (bucal, faríngea e esofagiana) com consequente redução do efeito de primeira passagem hepática. Não requer água. Indicado principalmente para pacientes com dificuldade de deglutição, como idosos, crianças, hospitalizados e etc. Forma farmacêutica que apresenta um saboroso e leve sabor de limão.
Sopas 	Veículo com excelente textura, palatabilidade, rápida preparação e proporciona o mascaramento do sabor desagradável de diversos fármacos, não contém glutamato monossódico, cloreto de sódio, glúten, lactose e corantes artificiais. Ideal para preparos de formulações para pós-treino, pré-treino, formulas <u>revigorantes</u>, estimulantes, calmantes, <u>repositoras</u> de minerais e outras suplementação entre refeições. Sua base é composta com extrato de levedura, batata em flocos, cenoura em pó, tomate em pó, alho em pó, alho <u>poró</u> em flocos, salsa desidratada, aipo em pó, cúrcuma em pó, óleo de girassol, páprica e cebola em pó. *Cada sachê suporta 20g de ativos, apresenta aproximadamente 52,05 Kcal. * Sabor: Sabor Sopa de Legumes Glúten Free Lactose Free Glutamato Free Corante Free
Xaropes, Suspensões e Soluções Orais	Forma farmacêutica tradicional, destinada a pessoas com dificuldade de deglutição. Pode conter açúcar ou não. Muito úteis para crianças e idosos. Compatíveis com vários tipos de ingredientes ativos.

Considerações finais

Este material buscou abordar particularidades nutricionais importantes da SD e do autismo, trazendo um conjunto de estudos atuais sobre a temática. Apesar de possuírem fatores causais e consequências bastante diferentes, por vezes os cuidados nutricionais entrelaçam-se. Em todas as fases da vida, busca-se com a nutrição, garantir melhor desenvolvimento e maior qualidade de vida.

Desta forma, a alimentação saudável é fundamental e deve ser o padrão alimentar de todos os membros da família. Os alimentos industrializados devem ser substituídos por alternativas menos processadas. Frutas, verduras, cereais integrais (arroz, aveia), leguminosas (feijão, lentilha, ervilha, grão de bico), tubérculos (batata doce, cará, inhame, mandioca) e carnes magras devem ser a base da alimentação da família.

A suplementação de nutrientes pode ser fundamental em determinadas fases, especialmente no caso de dietas monótonas ou insuficientes. Contudo, é importante ter em mente que apesar da importância indiscutível da alimentação saudável e da suplementação não há cura para a síndrome de Down ou para os transtornos do espectro do autismo. Tais práticas são mais uma ferramenta a ser utilizada aliadas ao conjunto de terapias fundamentais durante a vida destes indivíduos.

Além disso, destaca-se que a suplementação não deve ser dada em altas dosagens pois estas podem comprometer o metabolismo de neurotransmissores, depletar o organismo em grupamentos metil e gerar neurotoxicidade ([Zhou et al.,](#)

2013). Assim, recomenda-se sempre dosagens próximas às da RDA (*Recommended Dietary Allowance*) ou AI (*Adequate Intake*) e nunca às da UL (*Upper Intake Level*), como recomendado nos estudos do [Instituto de Medicina](#).

Pesquisas no campo da nutrigenética e nutrigenômica tem evoluído e esperamos que em breve possam nos ajudar a determinar doses mais precisas dos compostos abordados neste material. Existe também a expectativa de que estudos na área de fitoterapia evoluam e sejam mais uma oportunidade de tratamento em um futuro breve.

Referências

- 1 - Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., et al. (2000). [The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic](#): A Standard Measure of Social and Communication Deficits Associated with the Spectrum of Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205-223.
- 2 - Klin, (2006). [Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral](#). *Rev. Brasileira de Psiquiatria*, 28(supl. 1), S3-S11.
- 3 - Dourado, F. (2012). [Autismo e cérebro social: compreensão e ação](#). Segmento Farma.
- 4 - Baird, G., Cass, H., & Slonims, V. (2003). [Diagnosis of autism](#). *BMJ*, 327, 448-493.
- 5 - Atladóttir, H.O., Pamer, E.T., Schendel, D., et al. (2007). [Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders](#): a Danish cohort study. *Arch Pediatric Adolesc Med*, 161(2), 193-198.
- 6 - CDC (2014). [Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years](#) — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010.

7 - CDC (2015). [Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey](#). National Health Statistics Reports, 87.

8 - Suárez-Varela, M.M., & Marí-Bauset, S. (2014). [Dieta de exclusión caseína-gluten: impacto nutricional en niños con trastorno del espectro autista](#). XXXII reunión científica de la sociedad española de epidemiología y IX congreso da associação portuguesa de epidemiologia, Gac Sanit.; 28 (Espec Congr), 13-121.

9 - Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., et al. (2014). [The familial risk of autism](#). JAMA, 311(17), 1770-1777.

10 - Cubala-Kucharska, M. (2010). [The review of most frequently occurring medical disorders related to aetiology of autism and the methods of treatment](#). *Acta Neurobiol Exp*, 70, 141-146.

11 - Lim, E.T., Raychaudhuri, S., Sanders, S.J., et al. (2013). [Rare Complete Knockouts in Humans: Population Distribution and Significant Role in Autism Spectrum Disorders](#). *Neuron*, 77(2), 235-242.

12 - Provenzano, G., Zunino, G., Genovese, S., et al. (2012). [Mutant mouse models of autism spectrum disorders](#). *Disease Markers*, 33, 225-239.

13 - Yu, T.W., Chahrour, M.H., Coulter, M.E., et al. (2013). Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron*, 77(2), 259-273.

14 - Tong, X.J., Hu, Z., Liu, Y., Anderson, D., & Kaplan, J.M. (2015). [A network of autism linked genes stabilizes two pools of synaptic GABA_A receptors](#). *Life*, 4:e09648.

15 - Kosidou, K., Dalman, C., Widman, L., et al. (2015). [Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden](#). *Molecular psychiatry*, 1-8.

16 - Moran, L.J., Ko, H., Misso, M., et al. (2013). [Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome](#): a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*, 113(4), 520-45.

17 - Michalakis, K., Mintziori, G., Kaprara, A. (2013). [The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis](#): A narrative review. *Metabolism*, 62(4), 457-478.

18 - Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., et al. (1995). [Autism as a strongly genetic disorder](#): evidence from a British twin study. *Psychol Med.*, 25(1), 63-77.

19 - Raz, R., Roberts, A.L., Lyall, K., et al. (2015). [Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy](#): A Nested Case–Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 264-270.

20 - Palmer, R.F., Blanchard, S., & Wood, R. (2009). [Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence](#). *Health & Place*, 15(1), 18-24.

21 - Madsen, K.M., Lauritsen, M.B., Pedersen, C.B., et al. (2003). [Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data](#). *Pediatrics*, 112(3), 604-606.

22 - Mulle, J.G., Sharp, W.G., & Rubels, J.F. (2014). [The Gut Microbiome: A New Frontier in Autism Research](#). *Curr Psychiatry Rep*, 15(2), 337.

23 - Michel, L., & Prat, A. (2016). [One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier](#). *Ann Transl Med*, 4(1), 15.

24 - Theoharides, T.C., & Zhang, B. (2011). [Neuro-inflammation, blood-brain barrier, seizures and autism](#). *Journal of Neuroinflammation*, 8, 168.

25 - Szachta, P., Bartnicka, A., Galecka, M., et al. (2015). [Microbiota disorders and food hypersensitivity in autism spectrum disorders; what do we know?](#) *J Exp Integr Med*, 5(3), 117-120.

26 - Khemir, S., Halayem, S., Azzouz, H., et al. (2016). [Autism in Phenylketonuria Patients: From Clinical Presentation to Molecular Defects](#). *J Child Neurology*, 1-7.

27 - Hart, J., Bock, K.A., Cartaxo, A., et al. (2015). [Roundtable discussion: the impact of GI and nutritional issues on autism](#). *Altern Complement Ther*, 21(2), 84-89.

28 - Kidd, P.M. (2002). [Autism, An Extreme Challenge to Integrative Medicine](#). Part II: Medical Management. *Alt Med Review*, 7(6), 472-499.

29 - Hartzell, S., & Seneff, S. (2012). [Impaired Sulfate Metabolism and Epigenetics](#): Is There a Link in Autism? *Entropy*, 14, 1953-1977.

30 - Barbosa, P.R., Stabler, S.P., Trentin, R., et al. (2008). [Evaluation of nutritional and genetic determinants of total homocysteine, methylmalonic acid and S-adenosylmethionine/S-adenosylhomocysteine values in Brazilian childbearing-age women](#). *Cain Chim Acta*, 388(1-2), 139-147.

31 - James, S.J., Melnyk, S., Fuchs, G., Reid, T., et al. (2009). Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *Am J Clin Nutr.*, 89(1), 425-430.

32 - Deth, R., Moratore, C., Benzecry, J., et al. (2008). [How environmental and genetic factors combine to cause autism](#): A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology*, 29(1), 190-201.

33 - Oades, R.D. (2008). [Dopamine-Serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder](#). *Prog Brain Res*, 172, 543-565.

34 - James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., et al. (2004). [Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism](#). *Am J Clin Nutr.*, 80(6), 1611-1617.

35 - Mohammad, N.S., Mohamed, J., Prasad, K., et al. (2009). [Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism](#). *Psychiatric Genetics*, 19(4), 171-176.

36 - Rodrigues, M.R.E.C. (2010). [Implicações biológicas do autismo: a nutrição como base do tratamento](#). Trabalho de Conclusão de curso de especialização em nutrição clínica funcional. Universidade Cruzeiro do Sul, 88p.

37 - Carvalho, J.A., Santos, S.C.S., Carvalho, M.P., Souza, L.S. (2012). [Nutrição e autismo: considerações sobre a alimentação do autista](#). *Revista Científica do ITPAC*, 5(1).

38 - Bosa, C.A. (2006). [Autismo](#): intervenções psicoeducacionais. *Rev Bras Psiquiatr*, 28(Supl I), S47-53.

39 - Rossignol, D.A. (2009). [Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders](#): A systematic review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 21(4), 213-236.

40 - Liska, D.J. (1998). [The detoxification enzyme systems](#). *Alternative Medicine Review*, 3(3), 187-198.

41 - Serajee, F.J., Nabi, R., & Hug, M. (2004). [Polymorphisms in xenobiotic metabolism genes and autism](#). *J Child Neurol*, 19(6), 413-417.

42 - [LDDI Consensus Statements](#) (2008).

43 - Dufault, R., Schnoll, R., Lukiw, W.J., et al. (2009). [Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children](#). *Behavioral and Brain Functions*, 5, 44.

44 - Bernard, S., Enayati, A., Redwood, L., et al. (2001). [Autism: a novel form of mercury poisoning](#). *Med Hypotheses*, 56(4), 462-471.

45 - Buyske S., Williams, T.A., Mars, A.E., Stenroos, E.S., Ming, S.X., Wang, R., Sreenath, M., et al. (2006). [Analysis of case-parent trios at a locus with a deletion allele: Association](#) of GSTM1 with autism. *BMC Genetics*, 7:8.

46 - James, S.J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M.A., Halsted, C.H., et al. (2006). [Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism](#). *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B, 947-56.

47 - Lee, B.E., Hong, Y.C., Park, H., Ha, M., Koo, B.S., Chang, N., Roh, Y.M., et al. (2010). [Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight](#). *Environmental Health Perspectives*, 118, 437-42.

48 - Geier, D.A., Kern, J.K., Garver, C.R., et al. (2009). [Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism](#). *J Neurol Sci.*, 15;280(1-2), 101-108.

49 - Chauhan, A., & Chauhan, V. (2006). [Oxidative stress in autism](#). *Pathophysiology*, 13(3), 171-181.

50 - Rossignol, D.A., & Frye, R.E. (2014). [Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism](#). *Frontiers in Physiology*, 5(150), 15p.

51 - Andersen, J.K. (2004). [Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?](#) *Nature Reviews Neuroscience*, 5, S18–S25.

52 - Xue, M., Brimacombe, M., Chaaban, J., Zimmerman-Bier, B., Wagner, G.C. (2008). [Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders](#). *J Child Neurol*, 23, 6–13.

53 - Rossignol, D.A., & Frye, R.E. (2012). [Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis](#). *Mol Psychiatry*, 17, 290-314.

54 - Giulivi, C., Zhang, Y.F., Omanska-Klusek, A., Ross-Inta, C., et al. (2010). [Mitochondrial dysfunction in autism](#). *JAMA*, 304, 2389–2396.

55 - Anderson, M.P., Hooker, B.S., & Herbert, M.R. (2008). [Bridging from cells to cognition in autism pathophysiology: biological pathways to defective brain function and plasticity](#). *Am J Biochem Biotechnol*, 4,167–176.

56 - Roberts R.A., Laskin, D.L., Smith, C.V., et al. (2009). [Nitrative and oxidative stress in toxicology and disease](#). *Toxicol Sci*, 112(4), 16-19.

57 - Brand, M.D., & Nicholls, D.G. (2011). [Assessing mitochondrial dysfunction in cells](#). *Biochem. J.*, 435, 297–312.

58 - Morava, E., van den Heuvel, L., Hol, F., et al. (2006). [Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children](#). *Neurology*, 67:1823–1826.

59 - Schrauben, P., Schrauwen-Hinderling, V., Hoeks, J. & Hesselink, M.K. (2010). [Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity](#). *Biochim Biophys Acta*, 180(3), 266-71.

60 - Kusminski, C.M., & Scherer, P.E. (2012). [Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue](#). *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(9),435-43.

61 - Mao, S., Leone, T.C., Kelly, D.P., Medeiros, D.M. (2000). [Mitochondrial Transcription Factor A Is Increased but Expression of ATP Synthase \$\beta\$ Subunit and Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Genes Are Decreased in Hearts of Copper-Deficient Rats](#). *J Nutr.*, 130(9), 2143-2150.

62 - Ormazabal, A., Casado, M., Molero, M., et al. (2015). [Can folic acid have a role in mitochondrial disorders?](#) *Drug Discovery Today*, 20(11),1349-1354.

63 - Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., et al. (2012). [Di-\(2-Ethylhexyl\) Phthalate and Autism Spectrum Disorders](#). *ASN Neuro*, 4(4).

64 - Fenech, M. (2012). [Folate \(vitamin B9\) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity](#). *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 733(1–2), 21–33.

65 - Tufi, R., Gandhi, S., Castro, I.P., et al. (2014). [Supplementary Figure 6: Dietary supplementation with deoxyribonucleosides or folic acid enhances mitochondrial function and biogenesis in pink1 mutants](#). *Nature Cell Biology*, 16, 157-166.

66 - Depeint, F., Bruce, W.R., Shangan, N., et al. (2006). [Mitochondrial function and toxicity](#): Role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways. *Chemical-Biological Interactions*, 163(1-2), 113-132.

67 - Zhang, D., Liu, Z.X., Choi, C.S., et al. (2007). [Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance](#). *PNAS*, 104(43), 17075-17080.

68 - Garcia ,J., Han, D., Sancheti, H., Yap, L.-P., Kaplowitz, N., & Cadenas, E. (2010). [Regulation of mitochondrial glutathione redox status and protein](#)

[glutathionylation by respiratory substrates](#). *Journal of Biological Chemistry*, 285, 39646–54.

69 - Ming, X., Stein, T.P., Brimacombe, M., et al. (2005). [Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism](#). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 73(5), 379–384.

70 - González-Fraguela, M.E., Hung, M.D., Vera, H., et al. (2013). [Oxidative Stress Markers in Children with Autism Spectrum Disorders](#). *British Journal of medicine & medical research*, 3(2), 307-317.

71 - Chen, C., Qu, L., Li, B., et al. (2005). [Increased Oxidative DNA Damage, as Assessed by Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Concentrations, and Serum Redox Status in Persons Exposed to Mercury](#). *Clinical Chemistry*, 51(4), 759-767.

72 - Zhao, X.Y., Pak, C.H., Smrt, R.D., & Jin, P. (2007). [Epigenetics and neural developmental disorders](#). *Epigenetics*, 2, 126–34.

73 - Monroe, R.K., & Halvorsen, S.W. (2006). [Mercury abolishes neurotrophic factor-stimulated Jak-STAT signaling in nerve cells by oxidative stress](#). *Toxicological Sciences*, 94, 129–38.

74 - Hui, X., Zhu, W., Wang, Y., et al. (2009). [Major Urinary Protein-1 Increases Energy Expenditure and Improves Glucose Intolerance through Enhancing](#)

[Mitochondrial Function in Skeletal Muscle of Diabetic Mice.](#) *The Journal of Biological Chemistry*, 284, 14050-14057.

75 - Nisoli, E., Clementi, E., Carruba, M.O., & Moncada, S. (2007). [Defective Mitochondrial Biogenesis: A Hallmark of the High Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome?](#) *Circ Res*, 100, 795-806.

76 - Shen, W., Hao, J., Tian, C., et al. (2008). [A Combination of Nutriment Improves Mitochondrial Biogenesis and Function in Skeletal Muscle of Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats.](#) *PLOS One*, 3(6), e328.

77 - Parikh, S., Saneto, R., Falk, M.J., et al. (2009). [A modern approach to the treatment of mitochondrial disease.](#) *Curr Treat Options Neurol*, 11(6), 414-430.

78 - Torrioli, M.G., Vernacotola, S., Peruzzi, L., et al. (2008). [A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys.](#) *Am J Med Genet A*, 146A(7), 803-812.

79 - Melli, G., Taiana, M., Camozzi, F., et al. (2008). [Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy.](#) *Exp. Neurol.*, 214(2), 276-84.

80 - Voloboueva, L.A., Liu, J., Suh, J.H., et al. (2005). [\(R\)-alpha-lipoic acid protects retinal pigment epithelial cells from oxidative damage.](#) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 4302–4310

81 - Seo, S., Lee, M.S., Chang, E., et al. (2015). [Rutin Increases Muscle Mitochondrial Biogenesis with AMPK Activation in High-Fat Diet-Induced Obese Rats.](#) *Nutrients*, 7, 8152-8169.

82 - Grisanti, R., & Weatherby, D. (2008). [Interpretation and treatment: organic acid - energy and oxidative markers and treatment.](#) Functional Medicine University's functional diagnostic medicine training program. Sequoia Education Systems, Inc.

83 - Hayes, J.D., Flanagan, J.U., & Jowsey, I.R. (2005). [Glutathione transferases.](#) *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 51–88.

84 - Shimazu, T., Hirschey, M.D., Newman, J., et al. (2013). [Suppression of Oxidative Stress by \$\beta\$ -Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor.](#) *Science*, 339(6116), 211-214.

85 - Ranjan, S., & Nasser, J.A. (2015). [Nutritional Status of Individuals with Autism Spectrum Disorders: Do We Know Enough?](#) *Adv Nutr*, 6, 397–407.

86 - Bandini, L.G., Anderson, S.E., Curtin, C., et al. (2010). [Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children.](#) *J Pediatric*, 157(2), 259-264.

87 - Nadon, G., Feldman, D.E., Dunn, W., & Gisell, E. (2011). [Mealtime problems in children with autism spectrum disorder and their typically developing siblings: a comparison study](#). *Autism*, 15, 98–113.

88 - Emond, A., Emmett, P., Steer, C., & Golding, J. (2010). [Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders](#). *Pediatrics*, 126, e337–342.

89 - Baird, J.S., & Ravindranath, T.M. (2015). [Vitamin B Deficiencies in a Critically ill Autistic Child With a Restricted Diet](#). *J Clin Pract*, 30(1), 100-103.

90 - Kummer, A., Barbosa, I.G., Rodrigues, D.H., et al. (2016). [Frequência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes com autismo e transtorno do déficit de atenção/hiperatividade](#). *Revista Paulista de Pediatria*, 34(1), 71-77.

91 - Alkazemi, D., Rahman, A., Alsaad, S., & Kubow, S. (2016). [Parental perceptions and concerns of weigh status in children with autism spectrum disorders in Kuwait](#). *Research in Autism Spectrum Disorders*, 22, 1–9

92 - Curtin, C., Anderson, S.E., Must, A., & Bandini, L. (2011). [The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health](#). *BMC Pediatrics*, 10, 11.

93 - Hill, A.P., Zuckerman, K.E., & Fombonne, E. (2015). [Obesity and autism](#). *Pediatrics*.

94 - Strahan, B.E., & Elder, J.H. (2015). [Video Game Playing Effects on Obesity in an Adolescent with Autism Spectrum Disorder: A Case Study](#). *Autism Research and Treatment*, 128365, 7p.

95 - Heberling, C.A., Dhurjati, P.S., & Sasser, M. (2013). [Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: Links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability](#). *Medica. Hypotheses*, 80(3), 264-270.

96 - Bashir, S., Al-Ayadhi, L. (2014). [Alterations in plasma dipeptidyl peptidase IV in autism: A pilot study](#). *Neurology, Psychiatry and brain research*, 20(2), 41-44.

97 - Hamlin, J.C., Pauly, M., Melnyk, S., Pavliv, O., Starrett, W., Crook, T.A., & James, S.J. (2013). [Dietary Intake and Plasma Levels of Choline and Betaine in Children with Autism Spectrum Disorders](#). *Autism Research and Treatment*, 578429, 7 p.

98 - Hyman, M. (2008). [Autism: is it all in the head?](#) *Alter Ther Health Med.*, 14(6), 12-18.

99 - Shattock, P., & Whiteley, P. (2006). [The Role of Tryptophan in Autism and Related Disorders](#). *The nutrition practitioner*, 1-9.

100 - Wiest, M.M., German, J.B., Harvey, D.J., et al. (2009). [Plasma fatty acid profiles in autism: A case-control study](#). *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 80(4), 221-227.

101 - Clark-Taylor, T., & Clark-Taylor, B.E. (2004). [Is autism a disorder of fatty acid metabolism? Possible dysfunction of mitochondrial \$\beta\$ -oxidation by long chain acyl-CoA dehydrogenase](#). *Medical Hypotheses*, 62(6), 970-975.

102 - Helland, I.B., Smith, L., Saaren, K., et al. (2003). [Maternal Supplementation With Very-Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age](#). *Pediatrics*, 111(1).

103 - Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J., et al. [Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report](#). *Pediatrics*, 125(Suppl 1), S1-S18.

104 - Bresnahan, M., Hornig, M., Schultz, A.F., et al. (2015). [Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort](#). *JAMA Psychiatry*, 72(5), 466-474.

105 - Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., et al. (2013). [Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months](#). *Canadian Medical Association Journal*, 185, 385–394.

106 - Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., et al. (2010). [Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns](#). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 11971–11975.

107 - Fricke, W.F. (2014). [The more the merrier? Reduced fecal microbiota diversity in preterm infants treated with antibiotics](#). *Journal of Pediatrics*, 165, 8–10.

108 - Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P., & Vigi, V. (2003). [Intestinal microflora in early infancy: Composition and development](#). *Acta Paediatrica*, 91, 48–55.

109 - Kau, A.L., Ahern, P.P., Griffin, N.W., et al. (2011). [Human nutrition, the gut microbiome and the immune system](#). *Nature*, 474, 327–336.

110 - Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A.D., Stombaugh, J., Knight, R., et al. (2011). [Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome](#). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 4578–4585.

111 - Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G.W. (2011). [Microbiota profile in feces of breast-and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization \(FISH\)](#). *Anaerobe*, 17, 478–482.

112 - Yang, I., Corwin, E.J., Brennan, P.A., et al. (2016). [The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development](#). *Nursing research*, 65(1), 76-88.

113 - Lin, T.Y., Lin, P.Y., Su, T.P., et al. (2014). [Autistic spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide study](#). *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(10), 1333-1338.

114 - Morgan, X.C., Tickle, T.L., Sokol, H., et al. (2012). [Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment](#). *Genome Biology*, 13:R79.

115 - Yang, I., Corwin, E.J., Brennan, P.A., et al. (2016). [The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development](#). *Nur Res*, 65(1), 76-88.

116 - Brown, J., de Vos, W. M., DiStefano, P. S., Doré, J., et al. (2013). [Translating the human microbiome](#). *Nature Biotechnology*, 31, 304–308.

117 - Power, S.E., O'Toole, P.W., Stanton, C., Ross, R.P., & Fitzgerald, G.F. (2014). [Intestinal microbiota, diet and health](#). *British Journal of Nutrition*, 111, 387–402.

118 - Rastall, R.A. (2004). [Bacteria in the gut: Friends and foes and how to alter the balance](#). *Journal of Nutrition*, 134, 2022S–2026S.

119 - Adlerberth, I., & Wold, A.E. (2009). [Establishment of the gut microbiota in Western infants](#). *Acta Paediatrica*, 98, 229–238.

120 - Kang, D.W., Park, J.G., Ilhan, Z.E., et al. (2013). [Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children](#). *PLOS One*, July 03.

121 - Williams, B.L., Hornig, M., Buie, T., et al. (2011). [Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances](#). *PLOS ONE*, 6(9), e24585.

122 - Haarman, M., & Knol, J. (2006). [Quantitative real-time PCR analysis of fecal Lactobacillus species in infants receiving a prebiotic infant formula](#). *Applied and Environmental Microbiology*, 72, 2359–2365.

123 - Johansson, M.A., Saghalian-Hedengren, S., Haileselassie, Y., Roos, S., Troye-Blomberg, M., Nilsson, C., & Sverremark-Ekström, E. (2012). [Early-life gut bacteria associate with IL-4-, IL-10- and IFN- \$\gamma\$ production at two years of age](#). *PLOS ONE*, 7, e49315.

124 - Clarke, G., O'Mahony, S.M., Dinan, T.G., & Cryan, J.F. (2014). [Priming for health: Gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour](#). *Acta Paediatrica*, 103, 812–819.

125 - Sudo, N. (2014). [Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut](#). In M. Lyte & J. F. Cryan (Eds.), *Microbial endocrinology: The microbiota–gut–brain axis in health and disease* (pp. 177–194). New York, NY: Springer.

126 - Santos, J., Yang, P. C., Söderholm, J. D., Benjamin, M., & Perdue, M. H. (2001). [Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat](#). *Gut*, 48, 630–636.

127 - Dantzer, R., & Kelley, K.W. (2007). [Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior](#). *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 153–160.

128 - Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V.H., & Bienenstock, J. (2010). [Mood and gut feelings](#). *Brain, Behavior, and Immunity*, 24, 9–16.

129 - Mayer, E.A. (2011). [Gut feelings: The emerging biology of gut–brain communication](#). *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 453–466.

130 - Miller, A.H., Maletic, V., & Raison, C.L. (2009). [Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression](#). *Biological Psychiatry*, 65, 732–741.

131 - Raison, C.L., Capuron, L., & Miller, A.H. (2006). [Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression](#). *Trends in Immunology*, 27, 24–31.

132 - Borre, Y.E., O’Keeffe, G.W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., & Cryan, J.F. (2014). [Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders](#). *Trends in Molecular Medicine*, 20, 509–518.

133 - Moloney, R.D., Desbonnet, L., Clarke, G., Dinan, T.G., & Cryan, J.F. (2014). [The microbiome: Stress, health and disease](#). *Mammalian Genome*, 25, 49–74.

134 - Finegold, S.M. (2008). [Therapy and epidemiology of autism--clostridial spores as key elements](#). *Med Hypotheses*, 70(3), 508-511.

135 - Kaluzna-Czaplinska, J., & Pruska, J.J. (2016). [Nutritional strategies and personalized diet in autism-choice or necessity?](#) *Trends in food science & technology*, 49, 45-50.

136 - Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., et al. (2011). [Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism](#) – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11, 22.

137 - D'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., et al. (1996). [Abnormal intestinal permeability in children with autism](#). *Acta Paediatr*, 85, 1076–1079.

138 - Horvath, K., Papadimitriou, J.C., Rabszty, A., Drachenberg, C., & Tildon, J.T. (1999). [Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder](#). *J Pediatr*, 135, 559–563.

139 - Reichelt, K.L., Knivsberg, A.M., Lind, G. et al. (1991). [Probable etiology and possible treatment of childhood autism](#). *Brain Dysfunction*, 4: 308-319.

140 - Quistad, G.B., Klintenberg, R., & Casida, J.E. (2005). [Blood Acylpeptide Hydrolase Activity Is a Sensitive Marker for Exposure to Some Organophosphate Toxicants](#). *Toxicol Sci.*, 86(2), 291-299.

141 - Marcelino, C. (2010). *Autismo: a esperança pela nutrição*. 1 ed., São Paulo-SP: M. Books do Brasil.

142 - Pinho, M.A., & Silva, L.R. (2011). [Manifestações digestórias em portadores de transtornos do espectro autístico necessidade de ampliar as perguntas e respostas](#). *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 10(3), 304-309.

143 - Genuis, S.J., & Lobo, R.A. (2014). [Gluten Sensitivity Presenting as a Neuropsychiatric Disorder](#). *Gastroenterology Research and Practice*, ID 293206, 6 p.

144 - Zuchetto, A.T., & Miranda, T.B. (2011). [Estado nutricional de crianças e adolescentes com deficiências](#). *EFDeportes.com*, Revista Digital, 16(156).

145 - Lê Roy, C.O., Rebollo, M.J.G., Moraga, F.M., et al. (2010). [Nutrición del niño con enfermedades neurológicas prevalentes](#). *Rev. Chilena de Pediatría*, 81(2), 103-113.

146 - Choi, C.S., Kim, P., Park, J.H., Gonzales, E.L.T., et al. (2015). [High sucrose consumption during pregnancy induced ADHD-like behavioral phenotypes in mice offspring](#). *Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(12), 1520-1526.

147 - Millward, C., Ferriter, M., Calver, S., & Connell-Jones, G. (2008). Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 16(2), CD003498.

148 - Hollon J., Puppa, E.L., Greenwald, B., Goldberg, E., Guerreiro, A., & Fasano, A. (2015). [Effect of Gliadin on Permeability of Intestinal Biopsy Explants from Celiac Disease Patients and Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity](#). *Nutrients*, 7(3), 1565-1576.

149 - Klöck, C., DiRaimondo, T.R., & Khosla, C. (2012). [Role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis](#). *Semin Immunopathol*, 34(4), 513-522.

150 - Rao, M., & Gershon, M.D. (2015). [Bugs, Guts, and Glia: How Microbiota Influence Enteric Gliogenesis and Migration](#). *Neuron*, 85(2), 229-230.

151 - Kabbani, T.A., Vanga, R.R., Leffler, D.A., et al. (2014). [Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis](#). *Am J Gastroenterology*, 109, 741-746.

152 - Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C., et al. (2012). [Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification](#). *BMC Medicine*, 1(0), 13.

153 - Lau, N.M., Green, P.H.R., Taylor, A.K., et al. (2013). [Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism](#). *PLOS One*, 8(6), e66155.

154 - González, L.G., López, K.C., Navarro, A.D.C., et al. (2006). [Características endoscópicas, histológicas e inmunológicas de la mucosa digestiva en niños autistas con síntomas gastrointestinales](#). *Arch Venez Pueri Pediatr*, 69(1), 19-25.

155 - Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A.M., et al. (2013). [Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions](#). *Front. Hum. Neurosci.*, 6(344), 1-8.

156 - Biesiekierski, J.R., Neuwham, E.D., Irving, P.M., et al. (2011). [Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial](#). *Am J Gastroenterol*, 106(3), 508-514.

157 - Casella, G., Bordo, B.M., Schelling, R., et al. (2015). [Neurological disorders and celiac disease](#). *Minerva Gastroenterol Dietol*, in press.

158 - Reichelt, K.L., Tveiten, D., Knivsberg, A-M., & Brønstad, G. (2012). [Peptides' role in autism with emphasis on exorphins](#). *Microb Ecol Health Dis*, 23, 18958.

159 - Cass, H., Gingras, P., March, J., McKendrick, I., O'Hare, A.E., Owen, L., & Pollin, C. (2008). [Absence of urinary opioid peptides in children with autism](#). *Arch Dis Child*, 93(9), 745-750.

160 - Triverdi, M.S., Shah, J.S., Al-Mughairy, S., Hodgson, N.W., et al. (2014). [Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences](#). *Journal of Nutritional Biochemistry*, in press.

161 - Ramaekers, V.T., Sequeira, J.M., Blau, N., & Quadros, E.V. (2008). [A milk-free diet downregulates folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency syndrome](#). *Dev Med Child Neurol*, 50(5), 346–352.

162 - Grace-Farfaglia, P. (2015). [Gluten and the Gut-Microbiota-Brain Axis: A Disturbance in the Force](#). *Ecronicon Nutrition*, 1(5), 236-238.

163 - Elder, J.H., Greider, C.M., Schaefer, N.M., Laosa, M.B. (2015). [A review of gluten- and casein-free diets for the treatment of autism: 2005-2015](#). *Nutrition and Dietary Supplements*, 5(7), 87-101.

164 - Danial, N.N., Hartman, A.L., Stafstrom, C.E., & Thio, L.L. (2013). [How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms](#). *Journal of Child Neurology*, 28, 1027.

165 - Evangeliou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., et al. (2003). [Application of a Ketogenic Diet in Children With Autistic Behavior: Pilot Study](#). *J Child Neurol*, 18(2), 113-118.

166 - Lu, K., Gray, M.A., Oliver, C., et al. (2004). [The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans](#). *Hum Psychopharmacol*, 19(7), 457-465.

167 - Castro, K., Faccioli, L.S., Baronio, D., et al. (2015). [Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review](#). *Research in Autism Spectrum Disorders*, 20, 31–38.

168 - Kossoff, E.H. (2009). [The ketogenic diet: it's about 'time'](#). *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51, 252.

169 - Kossoff, E.H., & Hartman, A.L. (2012). [Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies](#). *Current Opinion in Neurology*, 25, 173.

170 - Kossoff, E.H., & Wang, H.S. (2013). [Dietary therapies for epilepsy](#). *Biomedical Journal*, 36, 2.

171 - Jurecka, A., Zikanova, M., Jurkiewicz, E., & Tylki-Szyman ska, A. (2014). [Attenuated adenylosuccinate lyase deficiency: a report of one case and a review of the literature](#). *Neuropediatrics*, 45, 50.

172 - Herbert, M.R., & Buckley, J.A. (2013). [Autism and dietary therapy: case report and review of the literature](#). *Journal of Child Neurology*, 28, 975.

173 - Frye, R.E., & Rossignol, D.A. (2011). [Mitochondrial Dysfunction Can Connect the Diverse Medical Symptoms Associated With Autism Spectrum Disorders](#). *Pediatric Research*, 69(5), 41R-47R.

174 - Kalluf, L., & Pasqua, I.C. (2008). A fitoterapia funcional na modulação antiinflamatória, imunomoduladora e antienvelhecimento. In: *Fitoterapia funcional: dos princípios ativos à prescrição de fitoterápicos*. Ed. VP, p. 157-159.

175 - Li, W.R., Shi, Q.S., Liang, Q., et al. (2014). [Antifungal effect and mechanism of garlic oil on *Penicillium funiculosum*](#). *Applied microbiology and biotechnology*, 98(19), 8337-8346.

176 - Hakooz, N., & Hamdan, I. (2007). [Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism](#): a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab.*, 8(1), 9-15.

177 - Chen, C.Y., Yu, H.W., Zhao, J.J., Li, B., Qu, L.Y., Liu, S.P., Zhang, P.Q., Chai, Z.F. (2006). [The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure](#). *Environmental Health Perspectives*, 114,297–301.

178 - Rimland, B. (1990). [Dimethylglycine \(DMG\), a nontoxic metabolite, and autism](#). *Autism Research Review International*, 4(2), 3.

179 - Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., et al. (2011b). [Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism](#). *BMC Pediatrics*, 11, 111.

180 - Nikoo, M., Rodnia, H., Farokhnia, M., et al. (2015). [N-Acetylcysteine as an Adjunctive Therapy to Risperidone for Treatment of Irritability in Autism: A](#)

[Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety](#). *Clinical Neuropharmacology*, 38(1), 11-17.

181 - Meguid, N., Anwar, M., Zaki, S., Kandeel, W., Ahmed, N., & Telfik, I. (2015). [Dietary Patterns of Children with Autism Spectrum Disorder: A Study Based in Egypt](#). *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 3(2), 262-267.

182 - Marí-Bauset, S., Llopis-González, A., Zazpe, L., Marí-Sanchis, A., & Suarez-Varela, M.M. (2015). [Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder](#). *J Autism Dev Discord*, 46(2), 673-684.

183 - Bala, Z.A., Dogan, M., Mutluer, T., Mutluer, T., Kaba, S., et al. (2015). [The Association of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorders with the Mean Platelet Volume and Vitamin D](#). *ESPE Abstracts*, 84, P-2-2-242.

184 - Bener, A., Khattab, A. O., & Al-Dabbagh, M. M. (2014). [Is high prevalence of Vitamin D deficiency evidence for autism disorder?: In a highly endogamous population](#). *Journal of Pediatric Neurosciences*, 9(3), 227–233.

185 - Fernell, E., Barnevik-Olsson, M., Bågenholm, G., et al. (2010). [Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism](#). *Acta Paediatr*, 99, 743–7.

186 - Hebert, K.J., Miller, L.L., & Joinson, C.J. (2010). [Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort.](#) *Autism Res*, 3:185–90.

187 - Mustafa, G.A., & Al-Ayadhi, L.Y. (2012). [Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity.](#) *J Neuroinflammation*, 17(9), 201.

188 - Eyles, D.W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., & McGrath, J.J. (2005). [Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain.](#) *J Chem Neuroanat*, 29, 21–30.

189 - Mulder, E.J., Anderson, G.M., Kema, I.P., et al. (2004). [Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates.](#) *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43,491–9.

190 - Institute of Medicine (2011). [Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.](#) Washington (DC): National Academies Press.

191 - Fernell, E., Beijerot, S., Westerlund, et al. (2015). [Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study.](#) *Molecular Autism*, 6(3), 9p. Disponível em: <http://www.molecularautism.com/content/6/1/3>.

192 - Cannell, J.J. [Autism and vitamin D.](#) *Medical Hypotheses*, 70(4), 750-759.

193 - Patrick, R.P., Ames, B.N. (2014). [Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism](#). *The FASEB Journal*, 28, 2398-2413.

194 - Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., et al. (2011). [Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity](#). *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 34.

195 - Hibbeln, J.R., Ferguson, T.A., & Blasbalg, T.L. (2006). [Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression, and autonomic dysregulation: Opportunities for intervention](#). *International Review of Psychiatry*, 18(2), 107-118. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37, 713–731.

196 - Garland, M.R., & Hallahan, B. (2006). [Essential fatty acids and their role in conditions characterized by impulsivity](#). *International Review of Psychiatry*, 18(2), 99-105.

197 - Richardson, A.J. (2006). [Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders](#). *International Review of Psychiatry*, 18(2), 155-172.

198 - Richardson, A.J., & Puri, B.K. (2000). [The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder](#). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 63(1/2), 79-87.

199 - Bell, J.G., MacKinlay, E.E., Dick, J.R., MacDonald, D.J., Boyle, R.M., & Glen, A.C.A. (2004). [Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders](#). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71, 201-204.

200 - Vancassel, S., Durand, G., Barthelemy, C., Lejeune, B., Martineau, J., Guilloteau, D., Andres, C., & Chalon, S. (2001). [Plasma fatty acid levels in autistic children](#). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 65(1), 1-7.

201 - Young, G., & Conquer, J. (2005). [Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders](#). *Reproduction, Nutrition, and Development*, 45(1), 1-28.

202 - Kidd, P.M. (2007). [Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood](#): clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Alter Med Rev*, 12(3), 207-227.

203 - Whalley, L.J., Duthie, S.J., Collins, A.R., et al. (2014). Homocysteine, antioxidant micronutrients and late onset dementia. *Eur J Nutr.*, 53(1), 277-285.

204 - Frye, R.E., Sequeira, J.M., Quadros, E.V., James, S.J., & Rossignol, D.A. (2013). [Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder](#). *Mol. Psychiatry*, 18, 369–381.

205 - Hardeland, R., Cardinali, D.P., Brown, G.M., et al. (2015). [Melatonin and brain inflammaging](#). *Progress in neurobiology*, 127-128, 46-63.

206 - Malow, B.A., Adkins, K.W., McGrew, S.G., et al. (2012). [Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes](#). *J Autism Dev Disord*, 42(8), 1729–1737.

207 - Rossignol, D.A., & Frye, R.E. (2011). [Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis](#). *Developmental medicine & child neurology*, 53, 783-792.

208 - Peuhkuri, K., Sihvola, N., & Korpela, R. (2012). [Dietary factors and fluctuating levels of melatonin](#). *Incl Supplements*, 56.

209 - Omura, Y., Lu, D., Jones, M.K., et al. [Early Detection of Autism by a Non-invasive Quick Measurement of Markedly Reduced Acetylcholine & DHEA and Increased \$\beta\$ -Amyloid \(1-42\), Asbestos \(Chrysotile\), Titanium Dioxide, Al, Hg & often Coexisting Virus Infections etc in the Brain and Corresponding Safe Individualized Treatment](#). *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research*, 40(3), 157-187.

210 - Taranukhin, A., Saransaari, P., & Oja, S. (2015). [Janus-faced taurine: protection or toxicity](#). *European society for neurochemistry biannual conference: molecular mechanisms of regulation in the nervous system*, 4(1), P47.

211 - Trebatická, J., Kopasová, S., Hradecná, Z., et al. (2006). [Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol](#). *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15(6), 329-335.

212 - Singh, K., Connors, S.L., Jacklin, E.A., et al (2014). [Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder \(ASD\)](#). *PNAS*, 111(43), 15550-15555.