



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS

NAIARA CAROLINE PEREIRA MENEZES
TATIANE CRISTINA ROMÃO LIMA

SULFORAFANO COMO UM TRATAMENTO TERAPÊUTICO
COADJUVANTE EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM TEA

FERNANDÓPOLIS-SP

2021

**NAIARA CAROLINE PEREIRA MENEZES
TATIANE CRISTINA ROMÃO LIMA**

**SULFORAFANO COMO UM TRATAMENTO TERAPÊUTICO
COADJUVANTE EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM TEA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Fundação Educacional de Fernandópolis como
requisito parcial para obtenção de título de bacharel
em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Ma. Ana Carolina Bom
Camargo

FERNANDÓPOLIS-SP

2021

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus que nos concedeu sabedoria para conduzirmos este estudo e foi sempre nosso acalento nos momentos desafiadores, a nossa família pelo suporte e compreensão da nossa ausência, e ao João, que nos inspirou a buscar na nutrição um auxílio ao tratamento do TEA.

Nossa total gratidão ao amor e cuidado constante de Deus em nossas vidas, pelo seu favor bem presente, por ser nossa fonte inesgotável de sabedoria e nosso colo.

Agradecemos a nossa família pelo apoio e amor incondicional durante a nossa jornada acadêmica, e especialmente a este último e tão desafiador semestre de conclusão.

Somos gratas a todo o corpo acadêmico do nosso curso que foram essenciais na nossa trajetória acadêmica, em especial as nossas orientadoras Ana Carolina e Anelisa pela maestria, paciência e amor na condução e orientação do nosso trabalho,

Aos nossos colegas de sala pela parceria e troca de experiências nestes quatro anos juntos.

E por último, mas não menos importante a pequena Liz, que foi gerada durante essa jornada, e mesmo sem compreender, souber entender a ausência e entrega da mamãe para concluir mais esta etapa importante da vida.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) engloba um complexo conjunto de distúrbios do neurodesenvolvimento que acomete crianças e as acompanha durante toda a vida. Os sinais e sintomas e comorbidades associados ao TEA variam muito, o que torna cada paciente único. A sua prevalência é quatro vezes maior no sexo masculino, e no Brasil estima-se que tenha pelo menos dois milhões de pessoas diagnosticadas com a condição. Ainda não há um fármaco ideal que trate o espectro como um todo, por isso a necessidade de buscar soluções terapêuticas que auxiliem na melhora do quadro e possibilite melhor qualidade de vida ao autista e a família. O presente trabalho buscou identificar os benefícios do fitoquímico isotiocianato sulforafano presentes em vegetais crucíferos (brócolis, couve de Bruxelas, couve-flor) como um tratamento complementar e alternativo para pessoas diagnosticadas com TEA. As informações foram obtidas através de levantamento bibliográfico, que compreende pesquisas, compilações e transcrições textuais de autores nacionais e internacionais em bases de dados especializadas e de relevância. Foram encontrados três diferentes artigos relacionados ao tema: um ensaio clínico duplo cego randomizado controlado por placebo que investigou o sulforafano como tratamento adjuvante para irritabilidade de crianças com TEA, outro ensaio clínico duplo cego randomizado controlado por placebo que investigou a melhora clínica dos sintomas comportamentais relacionados com o uso do fitoterápico, e um estudo aberto com o objetivo de identificar alterações nos metabólitos urinários associadas a melhorias clínicas no TEA. Os estudos apresentados neste artigo são unânimes em relatar os benefícios do uso do sulforafano como tratamento, mas ainda consideram a necessidade de mais estudos e pesquisas, visto que a descoberta desse poderoso antioxidante ainda é recente. O futuro é promissor para que mais pessoas acometidas com TEA se beneficiem com esse fitoquímico tão importante encontrado em vegetais crucíferos.

Palavras-chave: Sulforafano. Transtornos do Espectro Autista. Compostos fitoquímicos. Nutrição. Estresse oxidativo. Usos terapêuticos.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) refers to a group of complex neurodevelopment disorders that affects children and their lifetime. The range of signs and symptoms and comorbidities due to ASD turns each patient unique. Its prevalence among men is four times greater than among women, and Brazil estimates 2 million people diagnosed with ASD. The ideal treatment has yet to be clearly established and for this reason it's requires a big effort to find a solution to patients and family members' quality of life. This work aimed to identify the benefits of the phytochemical isothiocyanate sulforaphane (SF) derived from cruciferous vegetables (broccoli, Brussels sprout, cauliflower) as a complementary and alternative treatment for ASD. The information was obtained through a bibliographic survey, which comprises research, compilations, and textual transcriptions of national and international authors in reliable databases. Three different articles related to the topic were found: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial that investigated sulforaphane as an adjunctive treatment for irritability in children with ASD, another double-blind randomized placebo-controlled clinical trial that investigated the clinical improvement of related behavioral symptoms due to the use of that phytotherapy, and an open study that tried to identify changes in urinary metabolites associated with clinical improvements in TEA. The studies presented in this paper are unanimous in reporting the benefits of using sulforaphane as a treatment, but they still consider the need for further studies and research, as the discovery of this powerful antioxidant is still recent. The future looks promising for people with ASD to benefit from such an important phytochemical found in cruciferous vegetables.

Keywords: sulforaphane. Autistic Spectrum Disorder. Phytochemicals. Nutrition. Oxidative stress. Therapeutic Uses.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Estrutura química sulforafano.....	13
Figura 2 Estrutura química glucorafanina.....	14
Figura 3 Estrutura química glucosinolato.....	14

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1	Efeito do tratamento com sulforafano na Lista de Verificação de Comportamento Aberrante (ABC) e Escala de Resposta Social.....	17
Tabela 2	Pontuações de Melhoria de Impressão Clínica Global (CGI-I) em 18 semanas para os 37 indivíduos para quem as pontuações estavam disponíveis	17
Tabela 3	Comparação de pontuações ABC-C e mudanças de pontuações entre os dois grupos de estudo	19
Tabela 4	Mudanças nas pontuações dos resultados ao longo do período de estudo de 12 (doze) semanas	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	<i>Aberrant Behavior Checklist</i>
ADOS	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression Improvement Scale</i>
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais 5ª edição
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
SFN	Isotiocianato sulforafano
SRS	<i>Social Responsiveness Scale</i>
TEA	Transtorno do Espectro Autista

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
1 ASSOCIAÇÃO DO SULFORAFANO AOS PACIENTES COM TEA.....	12
1.1 Metodologia.....	12
1.2 Revisão bibliográfica.....	12
1.2.1 Transtorno do espectro autista - TEA.....	12
1.2.2 Sulforafano.....	13
1.2.3 TEA X Sulforafano.....	14
1.3 Resultados e discussões.....	15
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno heterogêneo que acomete o neurodesenvolvimento da criança, sendo que os primeiros sinais podem ser notados em seus primeiros meses de vida.

O TEA pode desencadear uma série de distúrbios, entre eles dificuldade de interação social, comportamentos estereotipados, interesses restritos, seletividade alimentar e interferência de percepção sensorial e, em muitos dos casos, os autistas são não verbais, o que aumenta a dificuldade na investigação e tratamento dos sintomas. Ainda, respectivo transtorno pode ser associado a outros, o que torna única cada criança diagnosticada autista (BAIO et al., 2018; Lord et al., 2012; BRUGHA et al., 2016).

De acordo com *Centers for Disease Control and Prevention* (2020), a cada cinquenta e quatro crianças, uma é diagnosticada com TEA nos Estados Unidos da América (EUA), salientando-se a prevalência quatro vezes maior em meninos. No Brasil, estima-se que tenha pelo menos dois milhões de autistas, mas ainda não há dados oficiais. (PAIVA JR., 2019).

O tratamento para o TEA é multidisciplinar, ou seja, são necessárias diversas abordagens e profissionais envolvidos (*American Psychiatric Association*, 2013).

Considerando que o autismo apresenta alguns sinais e sintomas associados, como disfunção cognitiva, ansiedade e irritabilidade (CHARMAN et al., 2011; TL MARTINSEN et al., 2011; NL BREVE, 2009), ainda não existe consenso científico para o tratamento farmacológico designado ao TEA, porém estudos apontam potenciais terapêuticos que auxiliam no tratamento de anormalidades, melhorando o comportamento, os sintomas e a qualidade de vida dos portadores (BENT et al., 2018).

Destaca-se, nesta revisão bibliográfica, o isotiocianato sulforafano (SFN), um fitoquímico dietético, derivado de seu precursor glucosinolato glucorafanina por ação da enzima mirosinase, presente em vegetais crucíferos como brócolis, couve flor e couve de Bruxelas (KENSLER et al., 2013; FAHEY et al., 2013; FAHEY et al., 2012).

O SFN é um antioxidante indireto e um composto antiinflamatório, o qual atua, portanto, na desintoxicação e eliminação de radicais livres por meio de vários mecanismos. A principal característica deste fitoquímico é a sua baixa toxicidade, o que o faz ser bem tolerado em humanos (BRIONES-HERRERA et al., 2018).

As investigações demonstraram que o sulforafano atenuou muitas anormalidades moleculares subjacentes associadas ao TEA, dentre elas a diminuição da capacidade

antioxidante, disfunção mitocondrial, aumento da peroxidação lipídica e formação da neuroína (VANDUCHOVA et al., 2019).

Diante do exposto, o trabalho tem como objetivo revisar os estudos que avaliaram os benefícios da administração do sulforafano em pacientes diagnosticados com TEA como coadjuvante no tratamento.

METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido através de levantamento bibliográfico por meio de leituras, pesquisas, compilações e transcrições textuais de autores nacionais e internacionais, obtidos por meio de artigos de revistas científicas especializadas e de conteúdo confiável, que abordam os temas relacionados à nutrição e autismo nas bases de dados *Pubmed*, publicados entre os anos de 2014 e 2020.

ASSOCIAÇÃO DO SULFORAFANO AOS PACIENTES COM TEA

Transtorno do espectro autista - TEA

O TEA é um transtorno de múltiplas complexidades que se inicia na infância e perduram pela vida toda. É caracterizado por diversas questões que afetam a interação social, a comunicação, interesses restritos, comportamentos repetitivos e percepção sensorial (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*,2013; BAIIO et al.,2018; BRUGHA et al.,2016).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais 5ª edição (DSM-5), o TEA é uma condição de neurodesenvolvimento e seu diagnóstico, atualmente, é baseado em critérios clínicos que podem incorporar testes neuropsicológicos usando escalas padronizadas como ADOS - *Autism Diagnostic Observation Schedule*.

Embora no Brasil não haja dados oficiais, espera-se que em um futuro próximo seja apurado e publicado fidedigno levantamento da prevalência de autistas no país, pois a Lei nº 13.861 de 18 julho de 2019 obriga o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a inserir nos próximos censos investigações epidemiológicas sobre o autismo, o que ajudará a enumerar os indivíduos com transtorno e sua distribuição em âmbito nacional.

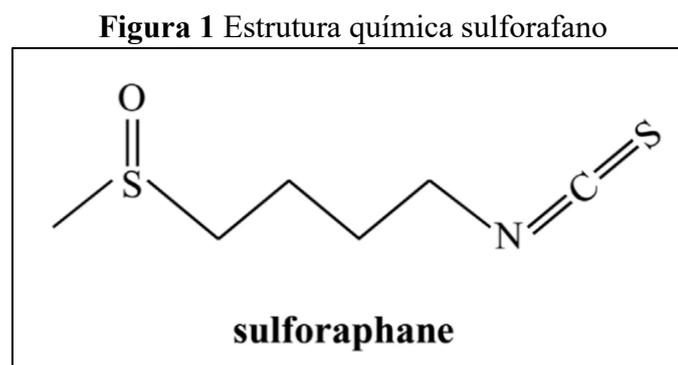
A etiologia do TEA ainda não é totalmente definida. Acredita-se que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais contribuem para patogênese da doença. Acerca do tema, Covert et al. (2015) considera o autismo como sendo altamente hereditário com uma prevalência de 60 a 95%, e suas causas genéticas podem ser identificadas em até 40% dos casos (CHOUEIRI e ZIMMERMAN,2017; WISNIOWIECKA-KWALNIK e NOWAKOWSKA,2019).

Os tratamentos para controle do TEA são focados no manejo de sintomas derivados de suas comorbidades médicas e psiquiátricas, que incluem convulsões, ansiedade, déficits de atenção, comportamentos repetitivos, seletividade alimentar, irritabilidade, distúrbios de sono e problemas gastrointestinais (NEUMEYER et al.,2018; BANDINI et al.,2010).

Não há, ainda, um tratamento farmacológico validado para os principais sintomas do TEA. O que se encontra é uma série de fármacos *off-label*, usados para reduzir alguns comportamentos com sucesso misto (MOMTAZMANESH et al.,2020). Em constante crescimento, existe um corpo de evidências científicas apontando para um estresse oxidativo considerável, gerando inflamação e disfunção mitocondrial em indivíduos autistas em comparados a crianças com desenvolvimento típico (ROSSIGNOL D. A., FRYE R. E.,2012).

Sulforafano

Conforme apresentado abaixo, o sulforafano (Figura 1) é um composto extraído de vegetais crucíferos como couve flor, couve de Bruxelas e brócolis (HOUGHTON et al., 2013).



Fonte: Huang, et al., 2019.

Seu precursor é um inativo biológico chamado glucorafanina (Figura 2), o qual pertence a uma família de fitoquímicos conhecida como glucosinolatos (Figura 3) e, quando sofrem a ação da enzima mirosinase, é rapidamente convertido em isotiocianato, do qual faz parte o sulforafano (VANDUCHOVA et al.,2019).

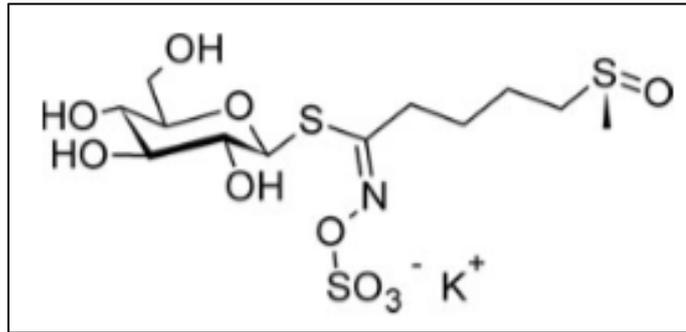


Figura 1 Estrutura química glucorafanina (FONTE: Vanduchova,A. et al.,2019).

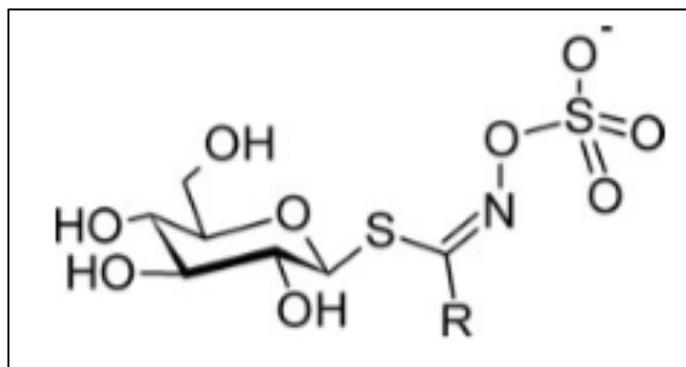


Figura 2 Estrutura química glucosinolato (FONTE: Vanduchova,A. et al.,2019).

A transformação em sulforafano só ocorre se houver um processo de ruptura no tecido de vegetal, seja por meio de corte, mordida, mastigação ou outro tipo de destruição. Ocorrendo algum destes eventos, a enzima mirosinase é liberada dos tecidos vegetais, sendo a grande responsável pela formação do SFN (SHAPIRO et al., 2001; CLARKE et al., 2011).

Dentre as suas mais conhecidas funções, destacam-se a capacidade antioxidante, antiinflamatória, aumento da atividade das enzimas citoprotetoras, desintoxificação e eliminação de radicais livres por vários mecanismos. Assim, um ponto extremamente positivo para o uso deste fitoquímico é a sua baixa toxicidade (BRIONES-HERRERA et al., 2018).

Segundo estudos farmacocinéticos (GASPER et al., 2005; Egner et al., 2011), a concentração plasmática do SFN, após a administração oral de brócolis, aumenta rapidamente e, após algumas horas, atinge seu máximo. Depois de ser absorvido, o SFN pode cruzar facilmente a barreira hematoencefálica (Jazwa et al., 2011), o que sugere uma potencial atividade farmacológica no sistema nervoso central (SNC).

TEA X Sulforafano

Indivíduos diagnosticados com TEA apresentam muitas anormalidades fisiológicas como estresse oxidativo, inflamação/desregulação imunológica, disfunção mitocondrial, exposição a tóxicos ambientais, capacidade antioxidante reduzida, defeitos na síntese de glutathione, baixa fosforilação oxidativa e aumentos da peroxidação lipídica (ROSSIGNOL, 2012, JAMES, 2004, JAMES, 2009, GIULIV, 2010, NAPOLI et al., 2014, FRACKOWIAK et al., 2013, VARGAS et al., 2005) e, um empolgante potencial terapêutico no TEA, busca tratar tais anormalidades quando se encontram ativas e, enfim, melhorando os sintomas gerados por elas e a qualidade de vida do autista (BENT et al., 2018).

O sulforafano demonstrou, através de estudos, atenuar anormalidades moleculares subjacentes ao TEA. Sua atividade potente em genes regula positivamente a transcrição e controlam os mecanismos pelos quais as células aeróbicas se protegem contra o estresse oxidativo e inflamações que danificam o DNA (ZHANG et al., 1994; ZHANG, POSNER, 1992). Inclusive, pode melhorar distúrbios genéticos não relacionados, ativando o “proteoma de estresse” (BROSE et al., 2012).

Outro fator que contribui para a consideração do uso do SFN para tratar sintomas relacionados ao autismo, é a regulação positiva de enzimas citoprotetoras e aumentos na desintoxicação e excreção de tóxicos e radicais livres altamente reativos e potencialmente prejudiciais (BENT et al., 2018).

Por se tratar de um fitoquímico dietético presente em plantas crucíferas (couve-flor, couve de Bruxelas, brócolis), ele se qualifica como um alimento, suplemento dietético e/ou uma droga, a depender para qual finalidade se pretende utilizar mas, de toda forma, é considerado de baixa toxicidade, sendo a sua administração muito bem tolerada em humanos (KENSLEER et al., 2013; FAHEY et al., 2013; FAHEY et al., 2012).

Por isso, através dos estudos revisados, formula-se hipóteses de que as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do sulforafano podem levar a uma melhora nos sintomas associados ao TEA (Momtazmanesh et al., 2020).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), estima-se que em todo o mundo 1 (uma) a cada 160 (cento e sessenta) crianças são diagnosticadas com TEA.

No Brasil, existe uma única pesquisa-piloto publicada em 2011 pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, na cidade de Atibaia-SP. A pesquisa foi feita apenas em um bairro de 20 (vinte) mil habitantes e chegou ao resultado de 1 (uma) criança com TEA a cada 367 (trezentos e sessenta e sete), bem como aponta que a prevalência do TEA em homens seja 4 (quatro) vezes maior que em mulheres, dado também é sugerido por Baio et al.

Alguns alimentos têm sido relacionados com melhora de crianças diagnosticadas com o TEA, tanto na exclusão de alimentos que podem ter relação com piora no quadro, quanto na inclusão de alguns alimentos que podem ter melhora no quadro patológico, contribuindo com o tratamento e auxiliando de forma complementar no controle e remissão do transtorno.

O sulforafano, como apontado anteriormente, tem sido associado à melhoras nos sintomas associados ao TEA.

Em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 44 (quarenta e quatro) homens jovens com idade entre 13 (treze) e 17 (dezessete) anos, todos diagnosticados com TEA moderado à grave, receberam o fitoquímico sulforafano. 29 (vinte e nove) deles receberam o sulforafano, e 15 (quinze) receberam o placebo indistinguível. Os efeitos observados após a administração do fitoquímico (50-150µmol doses administradas dependendo do peso corporal) foram quantificados por três medidas e questionários comportamentais amplamente aceitas, que avaliam melhora de comportamento, interação social, comunicação verbal entre outros fatores, são eles: *Aberrant Behavior Checklist* (ABC), *Social Responsiveness Scale* (SRS) e *Clinical Global Impression Improvement Scale* (CGI-I) (SINGH et al.,2014).

Os testes foram aplicados antes do início do estudo e as pontuações iniciais para ABC e SRS foram semelhantes para todos os participantes, sem distinção entre o grupo placebo e grupo com sulforafano. Após 18 (dezoito) semanas, os participantes designados para placebo obtiveram mudança mínimas (<3,3%), enquanto o grupo designado ao sulforafano mostraram declínios substanciais, ou seja, melhora de comportamento em 34% para ABC, 17% SRS e, no CGI-I. houve melhora na interação social, comportamento anormal e comunicação verbal (Figura 4 e 5) (SINGH et al.,2014).

Após a descontinuação do tratamento, todas as pontuações em todas as escalas voltaram ao nível de pré-tratamento.

Tabela 1 Efeito do tratamento com sulforafano na Lista de Verificação de Comportamento Aberrante (ABC) e Escala de Resposta Social

Scale and treatment	Total and changes in mean total scores				
	Time of observations (wk)				
	0	4	10	18	22
ABC					
Placebo					
Baseline	60.14	59.77	58.85	58.10	57.67
Intervention point	60.14	60.54	62.15	56.10	55.83
Change*	0	0.77 ± 1.84	3.31 ± 3.50	-2.00 ± 4.59	-1.83 ± 6.60
n	14	13	13	10	6
Sulforaphane					
Baseline	62.77	62.77	62.34	63.88	69.16
Intervention point	62.77	50.08	42.73	42.44	58.44
Change*	0	-12.69 ± 4.17	-19.61 ± 5.95	-21.44 ± 4.34	-10.72 ± 5.07
n	26	26	22	25	16
P value (between treatments) [†]	-	0.035	0.002	<0.001	0.33
SRS					
Placebo					
Baseline	120.21	120.21	118.85	119.55	122.00
Intervention point	120.21	112.43	117.46	117.55	115.33
Change*	0	-7.79 ± 3.09	-1.38 ± 3.72	-2.00 ± 3.46	-6.67 ± 3.82
n	14	14	13	11	6
Sulforaphane					
Baseline	120.15	120.88	118.26	120.96	116.91
Intervention point	120.15	106.12	103.78	100.56	109.88
Change*	0	-14.76 ± 3.79	-14.48 ± 5.72	-20.40 ± 4.54	-7.03 ± 4.20
n	26	25	23	25	16
P value (between treatments) [†]	-	0.29	0.080	0.017	0.87

ABC and SRS total scores of participants who completed at least one postintervention measurement ($n = 40$). The ABC and SRS scores and changes thereof from baseline are the raw, unadjusted values and the P values are from the linear mixed model adjusting for repeated measures.

*Individuals' scores at 4, 10, 18, or 22 wk were subtracted from the same individual's scores at time 0 ("Baseline"); differences were averaged, and are presented as means ± SEM. Because the number of individuals for whom scores were obtained (n) at each time period varied, so did the baseline score used to calculate each change.

[†] P values as determined from mixed-effects general linear model.

Fonte: SINGH et al.,2014.

Tabela 2 Pontuações de Melhoria de Impressão Clínica Global (CGI-I) em 18 semanas para os 37 indivíduos para quem as pontuações estavam disponíveis

Subscore	Number of subjects' scored as either "much improved" or "very much improved" after 18 wk/total number of subjects (% of total number evaluated)		
	Placebo	Sulforaphane	P for-difference*
Overall level of autism	0/11 (0%)	0/26 (0%)	-
Social interaction	0/11 (0%)	12/26 (46.2%)	0.007
Aberrant/abnormal behavior	1/11 (9.1%)	14/26 (53.8%)	0.014
Repetitive and stereotypical behavior	0/11 (0%)	6/26 (23.1%)	0.15
Verbal communication	0/11 (0%)	11/26 (42.3%)	0.015
Nonverbal communication	1/11 (9.1%)	5/26 (19.2%)	0.65
Hyperactivity and inattention	0/11 (0%)	3/26 (11.5%)	0.54
Anxiety	0/11 (0%)	2/26 (7.7%)	>0.99
Sensory sensitivities	0/11 (0%)	6/26 (23.1%)	0.15
Restricted and narrow interests	0/11 (0%)	0/26 (0%)	-

*By Fisher exact test.

Fonte: SINGH et al.,2014.

Um outro estudo duplo-cego randomizado e controlado por placebo investigou os efeitos benéficos do tratamento adjuvante com risperidona e sulforafano no alívio da irritabilidade de crianças com TEA pelo período de dez semanas. Foram selecionadas aleatoriamente sessenta crianças do sexo masculino e feminino com idades entre quatro e doze anos, diagnosticadas com TEA atendendo os critérios do Manual de Diagnósticos de Transtornos Mentais (DSM-5) e designadas para um dos dois grupos que receberam a risperidona mais sulforafano, e risperidona mais placebo. A ferramenta ABC também foi utilizada nesse estudo como parâmetro de avaliação das anormalidades (MOMTAZMANESH et al.,2020).

As doses de risperidona e sulforafano foram administradas de acordo com o peso, aumentada gradativamente até o limite seguro de mg/kg. O mesmo critério foi utilizado para o sulforafano (MOMTAZMANESH et al.,2020).

Segunda as análises das pontuações obtidas pela subescala ABC-C após o período de dez semanas, uma melhora significativa foi observada na irritabilidade e hiperatividade das crianças com TEA, porém em outros parâmetros não foi observada uma melhora significativa segundo o estudo (Figura 6) (MOMTAZMANESH et al.,2020).

Tabela 3 Comparação de pontuações ABC-C e mudanças de pontuações entre os dois grupos de estudo.

Clinical scores		Risperidone + sulforaphane group (n = 30), mean (SEM)	Risperidone + placebo group (n = 30), mean (SEM)	Mean difference (95%CI)	P- value
Irritability	Baseline	22.50 (0.89)	21.30 (1.12)	1.20 (-1.66 to 4.06)	0.405
	Week 5	17.57 (1.80)	17.50 (1.26)	0.07 (-4.33 to 4.47)	0.974
	Week 10	12.23 (0.70)	14.20 (1.04)	-1.97 (-4.49 to 0.55)	0.123
	Change from baseline to Week 5	-4.93 (0.93)	-3.80 (0.53)	1.13 (-1.03 to 3.29)	0.298
	Change from baseline to Week 10	-10.27 (0.78)	-7.10 (0.52)	3.17 (1.27 to 5.06)	0.001
Lethargy/Social Withdrawal	Baseline	20.90 (1.11)	19.97 (1.50)	0.93 (-2.82 to 4.68)	0.621
	Week 5	18.33 (0.98)	18.20 (1.61)	0.13 (-3.65 to 3.91)	0.945
	Week 10	17.40 (1.02)	16.57 (1.38)	0.83 (-2.60 to 4.26)	0.630
	Change from baseline to Week 5	-2.57 (0.70)	-1.77 (0.43)	0.80 (-0.84 to 2.44)	0.334
	Change from baseline to Week 10	-3.50 (0.87)	-3.40 (0.63)	0.10 (-2.05 to 2.25)	0.926
Stereotypic Behavior	Baseline	12.10 (0.77)	11.40 (0.97)	0.70 (-1.79 to 3.19)	0.576
	Week 5	9.97 (0.80)	10.17 (0.98)	-0.20 (-2.74 to 2.34)	0.875
	Week 10	9.23 (0.84)	9.43 (0.96)	-0.20 (-2.75 to 2.35)	0.876
	Change from baseline to Week 5	-2.13 (0.45)	-1.23 (0.31)	0.90 (0.20 to 2.00)	0.108
	Change from baseline to Week 10	-2.87 (0.60)	-1.97 (0.45)	0.90 (-0.60 to 2.40)	0.236
Hyperactivity/ Noncompliance	Baseline	28.47 (0.95)	26.67 (1.50)	1.8 (-1.76 to 5.36)	0.316
	Week 5	24.50 (1.07)	23.80 (1.58)	0.70 (-3.13 to 4.53)	0.716
	Week 10	20.77 (1.35)	22.43 (1.60)	-1.66 (-5.86 to 2.54)	0.432
	Change from baseline to Week 5	-3.97 (0.51)	-2.87 (0.69)	1.10 (-0.63 to 2.83)	0.208
	Change from baseline to Week 10	-7.70 (1.06)	-4.23 (0.89)	3.47 (0.68 to 6.25)	0.015
Inappropriate Speech	Baseline	6.07 (0.49)	5.37 (0.58)	0.70 (-2.66 to 4.06)	0.678
	Week 5	5.60 (0.48)	5.27 (0.57)	0.33 (-1.16 to 1.82)	0.659
	Week 10	5.10 (0.45)	4.90 (0.56)	0.20 (-1.25 to 1.65)	0.783
	Change from baseline to Week 5	-0.47 (0.20)	-0.10 (0.08)	0.37 (-0.08 to 0.81)	0.109
	Change from baseline to Week 10	-0.97 (0.23)	-0.47 (0.25)	0.50 (-0.19 to 1.19)	0.154

P-value of <0.05 was considered statistically significant (shown in bold).
ABC-C, Aberrant Behavior Checklist – Community Edition; CI, confidence interval; SEM, standard error.

FONTE: Momtazmanesh S et al.,2020.

Ainda, um outro estudo buscou identificar se metabólitos urinários se correlacionam com melhorias clínicas em crianças com autismo tratadas com sulforafano. Foi um estudo aberto com duração de doze semanas realizado com 15 (quinze) crianças e jovens em idade escolar de determinada escola para crianças com TEA e distúrbios neurológicos relacionados, o qual teve como objetivo identificar um mecanismo de ação potencial relacionando as alterações dos metabólitos, ou seja, mudanças nos produtos de baixo peso molecular do metabolismo, associados com as melhoras clínicas observadas com o uso do sulforafano em pacientes com TEA (BENT et al.,2018).

Metabólitos urinários em jejum e as medidas de comportamentos ABC e responsividade social SRS foram medidos no final e início do estudo.

As crianças inscritas receberam dosagem baseada no peso do sulforafano (~2,5 umol de glucorafanina (GR)/lb). *Avmacol*® foi o suplemento dietético produtor de sulforafano utilizado. Cada comprimido deste suplemento fornece uma semente de brócolis e mistura do broto de brócolis (ERS92®) distribuindo GR e enzima mirosinase ativa (BENT et al.,2018).

O estudo mostrou uma tendência de melhora no comportamento (ABC) e uma melhora estatisticamente significativa na capacidade de resposta social após 12 (doze) semanas de tratamento. Dos 694 (seiscentos e noventa e quatro) metabólitos urinários medidos, 77 (setenta e sete) tiveram correlações com um valor absoluto definido como potencial relevância clínica de maior ou igual a 0,6. Essas vias envolvem metabólitos no estresse oxidativo, aminoácidos/microbiota intestinal, neurotransmissores hormônios/resposta ao estresse e metabolismo da esfingomielina, entre outros (BENT et al.,2018).

Neste estudo as melhorias clínicas foram correlacionadas com dois metabólitos conhecidos por estarem envolvidos no metabolismo redox. As correlações negativas (à medida que o metabólito aumentou, ABC e SRS diminuíram, ou seja, melhoraram) encontradas com γ -glutamilglutamina e metionina sulfona indicaram que, à medida que esses metabólitos urinários aumentaram, os scores de sintomas melhoraram (Tabela 4) (BENT et al.,2018).

Sugere, portanto, que o sulforafano pode mediar benefícios clínicos por meio de aumento na sua capacidade antioxidante, que é um de seus efeitos fisiológicos bem documentado (FAHEY, TALAY, 1999).

Foram encontradas, neste estudo, correlações com a melhora clínica e aminoácidos triptofano, tirosina, e dimetilarginina assimétrica, bem como outros aminoácidos associados a microbiota intestinal. Todavia, ainda não restou claro como o sulforafano pode afetar ou melhorar as anormalidades de aminoácidos e elevar a melhoras clínicas (BENT et al.,2018).

Ainda, grande número de hormônios correlacionados as melhoras clínicas foram relatadas neste estudo, alguns deles relacionados ao estresse, como o cortisol (OGAWA et al.,2017; PUTNAM et al., 2015).

Tabela 4 Mudanças nas pontuações dos resultados ao longo do período de estudo de 12 (doze) semanas.

Outcome measure	Adjusted mean scores (95% CI)			Change from baseline (95% CI)			
	Baseline	1 month	3 months	1 month	p	3 months	p
Aberrant behavior checklist total score	103.9 (72.0 to 135.9)	94.2 (63.8 to 124.6)	96.9 (65.7 to 128.0)	-9.7 (-17.6 to -1.8)	0.02*	-7.1 (-17.4 to 3.2)	0.18
Hyperactivity	29.4 (21.1 to 37.8)	27.7 (19.0 to 36.4)	28.0 (20.1 to 35.8)	-1.7 (-4.5 to 1.1)	0.24	-1.5 (-5.0 to 2.0)	0.41
Irritability	25.0 (12.9 to 37.1)	22.2 (9.3 to 35.2)	22.8 (10.1 to 35.5)	-2.8 (-6.1 to 0.6)	0.11	-2.2 (-5.8 to 1.3)	0.22
Inappropriateness	5.3 (-0.4 to 10.9)	5.0 (-0.8 to 10.8)	5.0 (-1.0 to 11.1)	-0.3 (-0.8 to 0.3)	0.35	-0.2 (-1.3 to 0.9)	0.72
Social withdrawal	34.3 (22.8 to 45.7)	30.7 (20.3 to 41.0)	31.2 (19.8 to 42.7)	-3.6 (-5.8 to -1.4)	0.001*	-3.0 (-5.6 to -0.4)	0.02*
Stereotypy	9.9 (6.5 to 13.4)	8.4 (4.9 to 11.8)	9.8 (6.5 to 13.1)	-1.5 (-2.8 to -0.3)	0.02*	-0.09 (-1.8 to 1.6)	0.92
Social responsiveness scale total score	154.1 (106.6 to 201.7)	147.0 (99.9 to 194.1)	144.4 (95.5 to 193.3)	-7.1 (-16.9 to 2.6)	0.15	-9.7 (-18.7 to -0.8)	0.03*
Awareness	22.2 (15.7 to 28.7)	22.5 (16.2 to 28.7)	22.7 (15.8 to 29.5)	0.3 (-0.9 to 1.4)	0.65	0.5 (-1.2 to 2.1)	0.60
Cognition	26.6 (15.3 to 37.9)	25.4 (12.8 to 38.0)	25.1 (14.0 to 36.3)	-1.2 (-4.2 to 1.9)	0.44	-1.5 (-4.1 to 1.1)	0.27
Communication	55.6 (35.3 to 75.9)	52.7 (32.8 to 72.7)	50.6 (30.5 to 70.8)	-2.9 (-6.5 to 0.8)	0.13	-5.0 (-8.4 to -1.5)	0.005*
Mannerisms	24.1 (19.1 to 29.1)	22.7 (16.7 to 28.7)	22.8 (17.3 to 28.3)	-1.5 (-3.3 to 0.4)	0.12	-1.3 (-3.7 to 1.1)	0.28
Motivation	27.1 (17.5 to 36.8)	24.6 (15.5 to 33.6)	24.0 (13.6 to 34.3)	-2.6 (-4.2 to -0.9)	0.003*	-3.1 (-5.1 to -1.2)	0.001*

Mean change scores were adjusted for age and gender
*Statistically significant change from baseline

FONTE: Bent S et al.,2018.

Apesar da poucos estudos e pesquisas acerca do tema, todos os apresentados até aqui relatam melhoras clínicas em que os pacientes diagnosticados com TEA demonstraram após a administração do sulforafano, confirmados com aplicação de escalas de uso global com ABC, SRS e CGI-I, relato de pais e acompanhantes destes pacientes. Há, também, observações de reações adversas que alguns pacientes apresentaram durante o uso do SFN (SINGH et al.,2014; MOMTAZMANESH et al.,2020; BENT et al.,2018).

Os estudos são unânimes, ainda, em sugerirem uma investigação mais aprofundada para essa descoberta tão promissora, visto que há muita disparidade nas populações de pacientes com TEA selecionados para o estudo, como por exemplo nos resultados apresentados nesta discussão: o primeiro, um grupo de homens caucasianos com idade entre 13 (treze) e 27 (vinte e sete) anos de um único local; o segundo, um grupo de crianças com idade entre 14 (quatro) e 12 (doze) anos, meninos e meninas; o terceiro e último, crianças e adultos jovens, em idade escolar, homens e mulheres, matriculados em uma escola especializada para crianças com TEA (SINGH et al.,2014; MOMTAZMANESH et al.,2020; BENT et al.,2018).

Outro contraponto nos estudos são as quantidades de pessoas recrutadas dentro dos seus critérios, o que torna a necessidade de constatar resultados mais seguros se aplicados com grandes amostras de pessoas, pois a heterogeneidade na etiologia, patogênese e sintomatologia do TEA requer confirmação na generalização dos achados (SINGH et al.,2014).

A durabilidade do tratamento com sulforafano designado em cada estudo foi diferente, o que conseqüentemente interferiu nos resultados obtidos.

Ademais, o que se observa é que o período de ação do fitoquímico pode ser notado após quatro semanas de administração e que, se interrompido o tratamento, segundo as escalas de avaliação ABC, SRS os parâmetros voltam as suas linhas de base (SINGH et al.,2014; MOMTAZMANESH et al.,2020; BENT et al.,2018).

As diferenças consideradas significativas entre a linha de base das escalas e as pontuações a serem consideradas não foram padronizadas nos estudos, tendo em vista que cada um atendeu um critério de tolerável e significativo (SINGH et al.,2014; MOMTAZMANESH et al.,2020; BENT et al.,2018).

Um cuidado observado nos estudos foi em relação da quantidade de sulforafano administrados nos pacientes. Os estudos utilizaram o peso corporal como parâmetro para definir a quantidade administrada do suplemento, embora não houvesse uma busca relatada por semelhança de peso corporal, para que doses iguais do sulforafano fossem utilizadas (SINGH et al.,2014; MOMTAZMANESH et al.,2020; BENT et al.,2018).

Ainda, o estudo que analisou os metabólitos urinários dos pacientes com TEA tratados com sulforafano, administrou o fitoquímico como o seu precursor glucorafanina junto com a enzima mirosinase divergindo da forma de administração dos outros estudos, porém ainda não há testes de dose-eficácia para padronizar qual a forma da dose ideal. Portanto, embora a dosagem tenha sido projetada para produzir um nível semelhante de SFN, é possível que diferenças nos níveis de sulforafano biodisponíveis entre os outros estudos possam ter levado a diferenças nos resultados clínicos (Bent et al., 2018).

Por fim, no estudo que focou o sintoma da irritabilidade, o SFN foi administrado junto com outros medicamentos, como a risperidona, ou seja, o fitoquímico foi, de fato, um coadjuvante no tratamento do TEA no escopo do estudo (MOMTAZMANESH et al.,2020).

CONCLUSÃO

Embora os resultados sejam empolgantes e favoráveis ao uso do sulforafano como um tratamento terapêutico coadjuvante em pacientes diagnosticados com TEA, mais estudos são necessários para testar sua eficácia, visto que o uso deste fitoquímico para essa finalidade é uma descoberta ainda recente e são poucas as pesquisas fidedignas realizados até o momento de conclusão desta revisão.

Destaca-se que o papel do nutricionista vem ganhando cada vez mais espaço nesse contexto, sendo que o número de trabalhos científicos abordando o tema estão aumentando

consideravelmente nos últimos anos, demonstrando a relação da alimentação como causa e tratamento do TEA.

Portanto, são diversas as interações que a nutrição e alimentação desempenham no TEA, desde deficiências nutricionais e problemas digestivos até a alta seletividade alimentar, as quais podem desencadear severas deficiências de macro e micronutrientes, influenciando, inclusive, na intensificação de inflamações celulares.

REFERÊNCIAS

- Briones-Herrera A, Eugenio-Perez D, Reyes-Ocampo JG, Rivera-Mancia S, Pedraza-Chaverri J. **Novos destaques sobre os efeitos do sulforafano na melhoria da saúde.** Food Funct. 2018; 9: 2589–2606.
- Brose RD, et al. (2012) **Ativação do proteoma do estresse como mecanismo para a terapêutica de pequenas moléculas.** Hum Mol Genet 21 (19): 4237–4252.
- Clarke JD, Hsu A, Riedl K, et al.: **Biodisponibilidade e interconversão de sulforafano e erucina em seres humanos que consomem brotos de brócolis ou suplemento de brócolis em um projeto de estudo cruzado.** Pharmacol Res 2011; 64: 456–463.
- Centers for Disease Control and Prevention. **Autism Prevalence Slightly higher in CDC’s ADDM Network.** Disponível em <https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_prevalencia-autismo_042618.html>. Acesso em 11 de setembro de 2021.
- Conaway CC, Getahun SM, Liebes LL, et al.: **Disposição de glucosinolatos e sulforafano em humanos após a ingestão de brócolis fresco e cozido no vapor.** Nutr Cancer 2000; 38: 168–178.
- Dinkova-Kostova AT, Kostov RV: **Glucosinolatos e isotiocianatos na saúde e na doença.** Trends Mol Med 2012; 18: 337–347.
- Egner, P.A., et. al., 2011. **Bioavailability of sulforaphane from two broccoli sprout beverages: re- sults of a short-term, cross-over clinical trial in Qidong, China.** Cancer Prev. Res. 4, 384–395.
- Fahey JW, Kensler TW (2013) **Extensão da extensão da saúde por meio da quimioprevenção verde.** Mentor Virtual 15 (4): 311–318.
- Fahey JW, Talalay P, Kensler TW (2012) **Notas do campo: quimioprevenção “verde” como medicina frugal.** Cancer Prev Res (Phila) 5 (2): 179–188.
- Fahey JW, Talalay P. **Antioxidant functions of sulforaphane: a potent inducer of phase II detoxication enzymes.** Food Chem Toxicol. 1999;37(9–10):973–9. [L]
[SEP]
- Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P: **A diversidade química e distribuição de glucosinolatos e isotiocianatos entre as plantas.** Fitoquímica 2001; 56: 5–51.
- Frackowiak J, et. al. (2013) **The link between intraneuronal N-truncated amyloid- β peptide e oxidativamente modificados lipids in idiopathic autism and dup (15q11.2-q13) / autism.** Acta Neuropathol Commun [L]
[SEP] 1 (1): 61.
- Gasper, A.V., Al-Janobi, et. al., 2005. **Glutathione S-transferase M1 polymorphism and metabolism of sulforaphane from standard and high-glucosinolate broccoli.** Am. J. Clin. Nutr. 82, 1283–1291.
- Houghton, C.A., Fassett, R.G., Coombes, J.S., 2013. **Sulforaphane: translational research from laboratory bench to clinic.** Nutr. Rev. 71, 709–726.

James SJ, et al. (2004). **Biomarcadores metabólicos de estresse oxidativo aumentado e capacidade de metilação prejudicada em crianças com autismo**. *Am J Clin Nutr* 80 (6): 1611–1617.

James SJ, et al. (2009). **Desequilíbrio redox da glutatona celular e mitocondrial em células linfoblásticas derivadas de crianças com autismo**. *FASEB J* 23 (8): 2374–2383.

Jazwa, A., et. al., 2011. **Pharmacological targeting of the transcription factor Nrf2 at the basal ganglia provides disease modifying therapy for experimental parkinsonism**. *Antioxid. Redox Signal.* 14, 2347–2360.

JUNIOR, Francisco Paiva. **Quantos autistas há no Brasil?** Disponível em <<https://www.canalautismo.com.br/noticia/quantos-autistas-ha-no-brasil/>>. Acesso em 11 de setembro de 2021.

Kensler TW, et al. (2013). **Sinalização Keap1-nrf2: um alvo para a prevenção do câncer por sulforafano**. *Top Curr Chem* 329: 163–177.

Keum YS, Jeong WS, Kong AN: **Chemoprevention by isotiocianatos e seus subjacentes mecanismos de sinalização molecular**. *Mutat Res* 2004; 555: 191–202.

Mapa. **Prevalência global de autismo**. Disponível em <https://prevalence.spectrumnews.org/?min_yearpublished=&max_yearpublished=&yearsstudied_number_min=&yearsstudied_number_max=&min_samplesize=&max_samplesize=&min_prevalenceper10000=&max_prevalenceper10000=&studytype=&keyword=&timeline_type=published&meanincome=&education=>>. Acesso em 10 de outubro de 2021.

Martinez-Cerdeno V. **Dendrite and spine modifications in autism and related neurodevelopmental disorders in patients and animal models**. *Dev Neurobiol.* 2017;77(4):393–404. ^[1]_{ISEP}

Meskin MS, ed. : Fitoquímicos: **Mecanismos de ação**. CRC Press, Boca Raton, 2004.

Minsaúde – Linhas de Cuidado. Artigo. **Definição - Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança**. Disponível em <<https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/transtorno-do-espectro-autista/definicao-tea/#:~:text=O%20transtorno%20do%20espectro%20autista,repert%C3%B3rio%20restrito%20de%20interesses%20e>>>. Acesso em 11 de setembro de 2021.

Notícia. Câmara dos Deputados. **Sancionada lei que inclui dados sobre autismo no Censo 2020**. Fonte: Agência Câmara de Notícias. Disponível em <<https://www.camara.leg.br/noticias/562740-sancionada-lei-que-inclui-dados-sobre-autismo-no-censo-2020/>>. Acesso em 11 de setembro de 2021.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. **Transtorno do espectro autista**. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>>. Acesso em 10 de outubro de 2021.

Rossignol DA, Frye RE. **Uma revisão das tendências de pesquisa em anormalidades fisiológicas nos transtornos do espectro do autismo: desregulação imunológica, inflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e exposições a tóxicos ambientais**. *Mol Psychiatry.* 2012; 17 (4): 389–401. Ashwood P, Wills S, Van de Water

Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P: **Glucosinolatos e isotiocianatos quimioprotetores de brotos de brócolis: Metabolismo e excreção em humanos. *Prev. Biomarcadores de Epidemiol do Câncer*. 2001; 10: 501–508.**

Tismo. **Quantos autistas há no mundo?** Disponível em <<https://tismo.us/ciencia/quantos-autistas-ha-no-mundo/>>. Acesso em 10 de outubro de 2021.

Vanduchova A, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Isotiocianato de brócolis, sulforafano e suas propriedades. *J. Med. Comida*2019; 22: 121–126.

Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA (2005). **Ativação neuroglial e neuroinflamação no cérebro de pacientes com autismo.**

Vermeulen M, Klopping-Ketelaars IW, van den Berg R, Vaes WH: **Biodisponibilidade e cinética do sulforafano em humanos após o consumo de brócolis cozido versus cru. *J Agric Food Chem***2008; 56: 10505–10509.

Zhang Y, Kensler TW, Cho CG, Posner GH, Talalay P (1994). **Anticarcinogenic Activities of sulforafano e isotiocianatos norbornil sintéticos estruturalmente relacionados. *Proc Natl Acad Sci USA*** 91 (8): 3147–3150.

Zhang Y, Talalay P, Cho CG, Posner GH (1992). **Um importante indutor de enzimas protetoras anticarcinogênicas de brócolis: Isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA*** 89 (6): 2399–2403.