

O PAPEL DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Vitamina D no tratamento do TEA

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Vitamin D in the treatment of ASD

Marcélia Souza Martins

Graduanda em Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

Email: marcelia0102@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3085-7334>

Aída Bruna Quilici Camozzi

Professora assistente do Curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

aidabruna@gmail.com.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0253-8448>

Autor para correspondência:

Marcélia Souza Martins

Rua 12, nº 198, apto 902. Setor Central, Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74015-040.

marcelia0102@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3085-7334>

Telefone: (62) 62 9244-0102

Declaração de conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento: O estudo não recebeu financiamento.

Número total de palavras no texto: 2493

Número total de palavras no resumo: 241

Número total de palavras no abstract: 234

Número total de quadros: 1

Número total de figuras: 1

Número total de referências: 50

RESUMO

Objetivo: identificar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a influência da suplementação de vitamina D no tratamento de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista. **Fontes de dados:** As buscas eletrônicas foram até maio de 2021, e incluíram artigos originais publicados a partir de 2011 nas bases de dados LILACS-BIREME, SciELO e PubMed. Foram excluídas pesquisas *in vitro* e em animais, bem como outras revisões de literatura. **Síntese dos dados:** Foram selecionados e analisados 7 artigos, quanto ao objetivo do estudo, número e faixa etária de indivíduos incluídos, o tipo e duração da intervenção aplicada e os resultados observados para o grupo controle e intervenção. Em 4 trabalhos os autores observaram melhora dos sintomas relativos ao autismo em crianças e adolescentes suplementadas com vitamina D, com base em escalas de comportamento estereotipado e hiperatividade, e em 2 artigos não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos. **Conclusões:** Apesar da escassez de trabalhos em que a suplementação de vitamina D foi conduzida em indivíduos portadores de autismo, parece promissor que a suplementação seja utilizada para complementar outros tratamentos, haja visto o importante papel que a deficiência de vitamina D desempenha em distúrbios comportamentais e anormalidades estruturais e funcionais do cérebro, bem como a melhora em diversos sintomas do autismo. Contudo, existem limitações nos estudos, que precisam ter suas hipóteses verificadas a longo prazo, e pesquisas adicionais devem ser realizadas para configurar a suplementação de vitamina D uma conduta oficial no tratamento do autismo.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Vitamina D, Condutas Terapêuticas, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: to identify, through an integrative literature review, the influence of vitamin D supplementation in the treatment of individuals with Autistic Spectrum Disorder. **Data sources:** Electronic searches were carried out until May 2021, and included original articles published from 2011 on in the LILACS-BIREME, SciELO and PubMed databases. In vitro and animal research, as well as

other literature reviews, were excluded. **Data synthesis:** Seven articles were selected and analyzed, regarding the objective of the study, number and age group of individuals included, the type and duration of the applied intervention and the results observed for the control and intervention group. In 4 studies, the authors observed improvement in symptoms related to autism in children supplemented with vitamin D, based on scales of stereotyped behavior and hyperactivity, and in 2 articles, no significant differences were found between the groups. **Conclusions:** Despite the scarcity of studies in which vitamin D supplementation was conducted in individuals with autism, it seems promising that supplementation will be used to complement other treatments, given the important role that vitamin D deficiency plays in behavioral disorders and structural and functional abnormalities of the brain, as well as improvement in various symptoms of autism. However, there are limitations in the studies, which need to have their hypotheses verified in the long term, and additional research must be carried out to make vitamin D supplementation an official conduct in the treatment of autism.

Key-words: Vitamin D, Autism Spectrum Disorder, Therapeutic Approaches, Treatment.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista, mais comumente conhecido como “autismo”, afeta todas as faixas etárias e classes sociais.¹ Até a década de 80, pouco se falava sobre esse assunto e pouco se diagnosticava, porém, com o desenvolvimento das especialidades médicas e globalização de conhecimentos científicos, esse tema passou a ser mais abordado, passando então a ser crescente o número de diagnósticos de autismo, e quando esse é feito mais precocemente (por volta dos 3 anos de idade) e recebe acompanhamento interprofissional resulta numa boa qualidade de vida para os pacientes e seus familiares.^{1,2}

O diagnóstico do TEA é feito por uma série de avaliações aplicadas por vários profissionais, como fonoaudiólogo, psicólogo e psiquiatra.³ Quando bem aplicadas, as intervenções feitas por esses profissionais podem ajudar a reduzir bastante os sintomas, que têm como núcleo dificuldades de comunicação e interação social, comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos (comportamento

estereotipado), mas a gravidade da apresentação desses sintomas é variável, bem como outras condições associadas (irritabilidade, agressividade e comorbidades como transtornos de ansiedade, transtornos de déficit de atenção e hiperatividade, deficiência intelectual, déficit de linguagem, alterações sensoriais e outras síndromes e doenças genéticas).³ Autistas podem desenvolver muitas habilidades quando bem acompanhados e tratados ou, por outro lado, na falta desse acompanhamento especializado, podem se tornar adultos agressivos com baixa ou nenhuma interação social.^{3,4}

Não existe protocolo específico para o autismo, sabe-se que a sua origem é de caráter genético e/ou por influência de fatores ambientais, contudo, percebe-se que há melhora dos sintomas quando o indivíduo é diagnosticado na primeira fase da infância (percepção de sinais clínicos já é possível entre 6 e 12 meses de vida) e recebe as intervenções terapêuticas, medicamentosas e modificações dietéticas. O tratamento padrão-ouro para o TEA é a intervenção precoce.^{3,4}

Assim como em outros transtornos mentais, que podem derivar de problemas com a dieta, deficiência em vitaminas e/ou minerais, de fatores genéticos e de reações bioquímicas,⁵ a insuficiência ou deficiência de vitamina D comum em indivíduos com TEA, têm ganhado notoriedade como importante parte envolvida na etiologia dessa condição.⁶ Estudos epidemiológicos correlacionam variação sazonal de nutrientes e prevalência de nascimento de crianças com autismo, sugerindo que o déficit de Vitamina D materna seja maior em estações com menor incidência solar e seja um fator de risco para o transtorno.^{6,7} Além disso, a forma ativa da vitamina D - 1,25(OH)₂- vitamina D, é um esteróide com funções endócrinas, parácrinas e autócrinas, envolvido na proliferação e diferenciação celular, neurotropismo, neuroproteção, neurotransmissão, mielinização e neuroplasticidade.⁸ Um recente estudo apontou que a vitamina D está envolvida na regulação de 223 genes de risco para o TEA, e sua deficiência poderia facilitar a expressão desses genes.⁹ Ainda, Cannel⁸ evidencia em seu estudo o potencial da vitamina D em reduzir a severidade do autismo, com destaque para sua ação anti-inflamatória.

Mediante o exposto, este trabalho objetivou identificar a influência da suplementação de vitamina D na redução dos sintomas de indivíduos com TEA.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura existente a respeito da influência da suplementação de vitamina D no tratamento de indivíduos com TEA. A pesquisa incluiu artigos originais publicados entre os anos de 2011 e 2021, disponíveis nas bases de dados LILACS-BIREME (Base de dados da literatura Latino Americana, em Ciência da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (mantido pela *National Library of Medicine*). O período de busca foi entre janeiro e abril de 2021, e considerou a suplementação de vitamina D de forma isolada ou associada a outros nutrientes, por via oral ou intramuscular.

A busca foi realizada por meio de descritores oficiais consultados na base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no idioma português: Vitamina D, Transtorno do Espectro Autista, Condutas Terapêuticas, Tratamento; e seus respectivos termos em inglês: *Vitamin D, Autism Spectrum Disorder, Therapeutic Approaches, Treatment*.

Para a seleção dos trabalhos foi realizada a leitura dinâmica do título e do resumo dos mesmos, e se considerados relevantes para o estudo. Nesse ponto, foram excluídos os trabalhos duplicados nas bases de dados. Posteriormente procedeu-se a leitura interpretativa completa do estudo e foram selecionados os artigos que atendiam aos critérios de inclusão: artigos originais que abordassem intervenções usando suplementação de vitamina D em pacientes com TEA. A esses, foram adicionados estudos encontrados por busca manual, retirados de referências bibliográficas de outros trabalhos. A esses trabalhos rastreados foram aplicados os critérios de exclusão: estudos de pesquisas *in vitro* e em animais, bem como outras revisões de literatura.

RESULTADOS

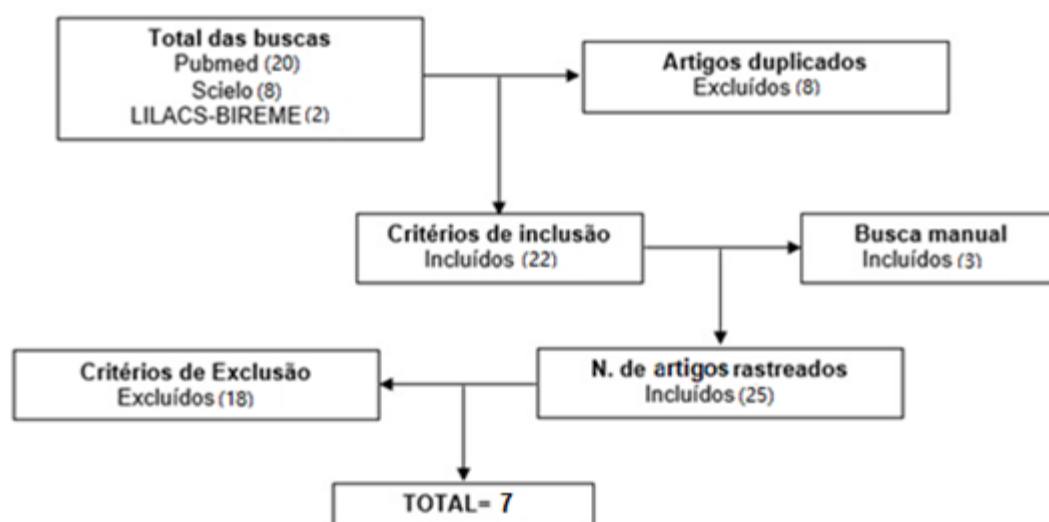


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção de artigos acerca da suplementação de vitamina D no tratamento de crianças e adolescentes com TEA.

Quadro 1 - Principais características dos estudos selecionados sobre a suplementação de vitamina D no tratamento de crianças e adolescentes com TEA

Autor e data de publicação	Objetivo	Amostra (faixa etária e N por grupo)	Intervenção	Resultados
Mazahery et al., 2019 ¹⁰	Avaliar a eficácia da vitamina D e ômega-3 na irritabilidade e hiperatividade em crianças com TEA	Crianças com TEA entre 2,5 e 8 anos GI: VD: 30 W3: 20 VD+W3: 25 GC: 28	12 meses GI: VD: 2000 UI/dia W3: 722 mg/dia VD+W3: mesmas dosagens em associação GC: placebo	Crianças que receberam ômega-3 e vitamina D tiveram maior redução na irritabilidade do que o placebo, e no grupo que recebeu vitamina D maior redução na hiperatividade
Moradi et al., 2018 ¹¹	Avaliar efeitos combinados de exercícios perceptivo-motores e suplementação de vitamina D3 na redução do comportamento estereotipado em crianças com TEA	Crianças com TEA entre 6 e 9 anos GI: VD: 25 EXC: 25 VD+EXC: 25 GC: 25	3 meses GI: VD: 5000 UI/dia EXC: Protocolo <i>Perceptual-motor activities for children</i> VD+EXC: associação VD e EXC	O comportamento estereotipado diminuiu 17% no Grupo VD, 13% no Grupo EXC e 28% no Grupo VD+EXC. Não houve mudanças observadas no grupo controle

			GC: placebo de vitamina D	
--	--	--	----------------------------------	--

Continuação do Quadro 1 - Principais características dos estudos selecionados sobre a suplementação de vitamina D no tratamento de crianças e adolescentes com TEA

Kerley et al., 2017 ¹²	Avaliar suplementação de vitamina D3 em crianças e adolescentes com TEA	Crianças e adolescentes com TEA <18 anos GI: 18 GC: 20	20 semanas GI: vit. D 2000 UI/dia GC: placebo	Os níveis de vitamina D aumentaram significativamente, mas não houve efeito no comportamento estereotipado avaliado com a Lista de Verificação de Comportamento Aberrante (ponto de corte primário).
Feng et al., 2017 ¹³	Avaliar benefícios da suplementação de vitamina D em crianças com TEA	Crianças com TEA entre 3 e 6 anos GI: 37 Não houve GC	3 meses GI: vitamina D. 150.000 UI/mês via intramuscular e 400 UI/dia por via oral	Após a suplementação de vitamina D, os escores dos sintomas foram significativamente reduzidos na Escala de Avaliação do Autismo na Infância e na Lista de Verificação do Comportamento do Autismo, principalmente em crianças mais novas com TEA
Saad et al., 2016 ¹⁴	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre sintomas do TEA	Crianças e adolescentes com TEA <18 anos GI: 55 GC: 54	4 meses GI: vitamina D 300 UI/kg/dia e <5000 UI/dia GC: placebo	Os sintomas melhoraram significativamente no GI, de acordo com a Escala de avaliação do autismo na Infância
Azzam et al., 2015 ¹⁵	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D sobre os sintomas do TEA	crianças com TEA entre 2 e 12 anos GI: 15 GC: 16	6 meses GI: vitamina D 2000 UI/dia GC: nenhum suplemento	Os grupos suplementados e não suplementados mostraram melhora na Escala de Avaliação do Autismo na Infância, no QI social e na Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo, sem diferença estatisticamente significativa.
Jia et al., 2015 ¹⁶	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D sobre os sintomas do TEA	1 criança com TEA 32 meses	2 meses Intervenção: 150.000 UI/mês intramuscular e 400UI/dia via oral	Foi observada melhora significativa nos sintomas avaliados do TEA: deficiência social e de comunicação; déficits qualitativos no desenvolvimento da linguagem e comunicação; comportamento

				restrito/estereotipado e interesses restritos
--	--	--	--	---

VD: grupo tratado com vitamina D; W3: grupo tratado com ômega 3; GC: grupo controle; EXC: grupo tratado com exercícios; GI: grupo intervenção; UI: Unidades Internacionais; TEA: transtorno de espectro autista.

DISCUSSÃO

A partir dos resultados encontrados no presente estudo, observa-se uma nítida escassez de trabalhos em que intervenções com suplementação de vitamina D foram conduzidas com indivíduos portadores de TEA. Contudo, essa área de pesquisa ganhou grande interesse após vários estudos¹⁷⁻²⁰ evidenciarem que níveis baixos desse micronutriente são encontrados em indivíduos autistas. E ainda, o importante papel que a deficiência de vitamina D e os polimorfismos do receptor de vitamina D desempenham em distúrbios comportamentais e anormalidades estruturais e funcionais do cérebro.^{22,23}

O *guideline* da Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos da América²⁴ bem como a Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML),²⁵ definem que a deficiência de vitamina D é estabelecida como níveis séricos de 25 (OH)D abaixo de 20 ng/ml (50 nmol/litro) e insuficiência de vitamina D como 25 (OH)D de 21–29 ng/ml (50–74 nmol/litro).

No estudo de Saad e colaboradores¹⁴, os autores encontraram deficiência (<20 ng/ml) de Vitamina D em 57% das crianças e adolescentes com TEA selecionados para o estudo e insuficiência (entre 20 e 30 ng/ml) em 30% deles. Feng e colaboradores¹³ também encontraram níveis séricos de 25 (OH)D significativamente mais baixos em crianças com TEA do que em crianças com desenvolvimento típico. Vários outros estudos corroboram com esses achados.²⁶⁻³⁰ Diferente desses estudos, Uğur e Gürkan³¹ e Adams e colaboradores³² não encontraram diferenças significativas entre os níveis de vitamina D entre crianças típicas e atípicas para TEA.

Sabe-se que crianças com TEA, devido ao seu perfil sedentário, praticam menos atividades ao ar livre e por conseguinte são menos expostas à luz solar por praticar poucas atividades ao ar livre. Apesar deste fato o comportamento alimentar restritivo ainda é o maior preditor para deficiência de vitamina D, nesta população. Altun e colaboradores²⁹ esclarecem que embora crianças com TEA sejam

menos expostas à luz solar por geralmente praticarem poucas atividades ao ar livre (comportamento sedentário), comportamentos alimentares repetitivos e restritos são considerados preditores de deficiência de vitamina D em crianças com TEA em comparação com crianças saudáveis. Feng et al.¹³ também correlacionam a baixa exposição solar e a alimentação à deficiência desse micronutriente em crianças autistas. Outros autores afirmam que mecanismo exato da deficiência de vitamina D no TEA é desconhecido, mas por ser característica comum em todos os portadores do TEA, a deficiência de vitamina D deve ser avaliada e corrigida em todos esses pacientes.^{33,34}

Ainda sobre o perfil sedentário comum em crianças e adolescentes com TEA, em seu estudo Moradi e colegas¹¹ demonstram, com base em seus resultados, a importância da implementação de uma rotina de atividades físicas no tratamento, não para a melhoria do estado físico geral, mas porque a prática de exercícios traz uma melhoria significativa nos sintomas de comportamento estereotipado em portadores de TEA. Os autores trazem em sua discussão que, como resultado da semelhança das atividades físicas com os comportamentos estereotipados realizados por pacientes com autismo, as atividades direcionadas substituem as estereotipadas não direcionadas nesses indivíduos, e assim os exercícios perceptivo-motores como arremessar, receber, coordenar e equilibrar, irão reforçar suas necessidades intrínsecas de realização desses movimentos, de modo que não mais precisem estar relacionados à realização dos mesmos por meio dos comportamentos estereotipados.¹¹

Estudos epidemiológicos recentes evidenciaram que concentrações mais baixas de 25-hidroxitamina D em gestantes podem estar correlacionadas com risco aumentado de fenótipos de TEA.³⁵⁻³⁸ Vinkhuyzen e colaboradores³⁹ demonstraram em um estudo baseado em 68 casos, que a deficiência de vitamina D no meio da gestação foi associada a um risco 2,4 vezes maior de desenvolvimento de TEA em crianças.

Dentre todos os artigos selecionados para o presente estudo, a maior parte aponta para uma evidente melhora dos sintomas relativos ao TEA em crianças suplementadas com vitamina D^{10,11,13,14,16}, tais como irritabilidade, hiperatividade, comportamento repetitivo e estereotipado, baixa interação social, déficit de atenção e inteligência, transtornos de ansiedade e outros que são medidos por escalas como a Escala de Avaliação do Autismo na Infância, o QI (quociente de inteligência) social e a Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo. Contudo, Kerley e colaboradores¹² não

observaram diferenças significativas no comportamento estereotipado dos indivíduos incluídos no estudo, embora seus níveis de vitamina D terem aumentado expressivamente após a suplementação. Também Azzam et al.¹⁵ não observaram diferenças significativas entre os grupos suplementado e não suplementado, embora ambos tenham demonstrado evolução nos parâmetros: Escala de Avaliação do Autismo na Infância (escala com 15 itens que auxiliam o diagnóstico e identificação de crianças com autismo, além de ser sensível na distinção entre o autismo e outros atrasos no desenvolvimento); QI social (avalia dificuldades de interação social relacionadas com um baixo quociente de inteligência) e Lista de Verificação de Avaliação do Tratamento do Autismo (questionário para ser respondido pelos pais, para que eles acompanhem as mudanças dentro da evolução dos sintomas apresentados pelas pessoas que tem TEA, tornando-a útil no rastreamento da eficácia de um tratamento). Os resultados encontrados na presente revisão estão em concordância com estudos que avaliaram comportamento estereotipado com escalas de comportamento^{40,41} e hiperatividade.⁴²

Nos artigos que compõem o presente estudo, os pesquisadores utilizaram diferentes dosagens e formas de aplicação da vitamina D em suas intervenções, que variaram entre 2.000 UI/dia a 5.000 UI/dia por via oral e 150.000 UI/mês via intramuscular + 400 UI/dia via oral. De acordo com as DRI's (*Dietary Referances Intakes*),⁴³ as recomendações diárias para vitamina D em bebês, crianças e homens e mulheres até 50 anos são as mesmas: 200 UI/dia. E os níveis máximos toleráveis (*Tolerable Upper Intake Level - UL*) são de 2000 UI/dia, para a mesma faixa etária (com exceção de bebês, em que o UL é 1000 UI/dia).⁴³

Em seu estudo Marcinowska-Suchowierska e colegas⁴⁴ elucidaram os potenciais problemas da toxicidade por vitamina D (TVD) ou hipervitaminose D, definida como sendo níveis séricos superiores a 150 ng/ml. Os autores relatam que confusão, apatia, vômitos recorrentes, dor abdominal, poliúria, polidipsia e desidratação são os sintomas clínicos mais frequentemente relacionados à ingestão excessiva a longo prazo de vitamina D. Hipercalcemia e hipercalcúria graves e atividade baixa ou indetectável do paratormônio (PTH) também são achados nos casos de toxicidade, e nesses casos a concentração de 25-hidróxi-vitamina D em pacientes com TVD pode estar dentro da faixa de referência, ligeiramente aumentada ou reduzida (menos frequentemente) quando um nível elevado de cálcio no soro suprime a atividade do PTH.⁴⁵

O *Institute of Medicine* (IOM) ⁴⁶ documenta que uma potencial toxicidade crônica resultaria da administração de doses acima de 4.000 UI/dia por períodos prolongados (provavelmente por anos) que causam concentrações séricas de 25-hidróxi-vitamina D na faixa de 50-150 ng/ml. Embora estudos e pesquisas enfatizem os possíveis benefícios da suplementação de vitamina D, altas dosagens representam riscos potenciais, e algumas investigações epidemiológicas relataram associações adversas de níveis elevados de 25 (OH) D com câncer de próstata, câncer de pâncreas e mortalidade por todas as causas.⁴⁷

Embora os autores que utilizaram as maiores dosagens de vitamina D nos protocolos de intervenção de seus estudos não tenham justificado tais condutas, a dosagem sérica de vitamina D nos indivíduos pós-intervenção, não demonstraram nenhum nível de intoxicação ou que fosse prejudicial a esses sujeitos. Já Saade e colaboradores ¹⁴ relataram que embora a alta dose de suplementação de vitamina D tenha sido bem tolerada (> 5000 UI/dia), com poucos efeitos adversos, houve alguns efeitos colaterais transitórios durante o período de estudo (4 meses), como erupções cutâneas, coceira e diarreia que foram relatados em cinco (8,3%) pacientes do grupo intervenção. Os autores relataram que todos os efeitos adversos foram leves, transitórios e apenas três pacientes interromperam o tratamento com vitamina D. Ainda, há que se ressaltar que os pesquisadores que não encontraram resultados significativos que diferenciem os grupos suplementados e não suplementados, foram aqueles que aplicaram intervenções com as menores dosagens de vitamina D (2.000 UI/dia).^{10,12}

De acordo com o IOM, os níveis médios de necessidade de ingestão de vitamina D para homens variam de 272 a 396 UI/dia, dependendo do grupo de estágio de vida. Para mulheres, a ingestão média de vitamina D varia entre 160 e 260 UI/dia. Quando a ingestão de suplementos é considerada uma ingestão total (sem fontes alimentares ou exposição solar), todos os grupos de estágios de vida, tanto para homens quanto para mulheres, mostram um ligeiro aumento nas necessidades. Contudo, a Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos ²⁴, trouxe em suas diretrizes para a prática clínica que as doses dietéticas recomendadas pelo IOM podem ser inadequadas, especialmente para pacientes que têm condições que os colocam em risco de deficiência de vitamina D e sugerem novas dosagens, em que pacientes em risco de hipovitaminose D de 0 a 1 ano necessitam de 400-1000 UI/dia com UL de 2000 UI; pacientes de 1 a 18 anos 600-1000 UI/dia com UL de 4000 UI/dia.

Especificamente sobre a recomendação para crianças, as diretrizes supracitadas ²⁴ sugerem que bebês e crianças de 0 a 1 ano requerem pelo menos 400 UI/dia (UI = 25 ng) de vitamina D, e crianças com 1 ano ou mais precisam de pelo menos 600 UI/d para maximizar a saúde óssea. No entanto, para aumentar o nível sérico de 25(OH)D consistentemente acima de 30 ng/ml (75 nmol/litro) pode ser necessário pelo menos 1000 IU/d de vitamina D.

O tempo de intervenção também variou entre os estudos, sendo entre 2 e 12 meses. Contudo, mesmo nos trabalhos onde o tempo de intervenção foi menor, 2 meses ¹⁶ e 3 meses, ^{11,13} apresentaram-se evidências de que a suplementação com vitamina D foi benéfica e relevante no tratamento do TEA.

Cannell ¹⁹ abordou em seu estudo possíveis mecanismos de ação que permitem que a vitamina D auxilie no tratamento dos sintomas de crianças com TEA, que incluem a redução da produção de citocinas inflamatórias no cérebro. O autor cita o trabalho de Huang et al. ⁴⁸ que concluíram que o calcitriol (1,25-diidroxivitamina D) pode ser usado para aliviar a neuroinflamação causada principalmente por oxidantes e toxinas. Além disso, o calcitriol aumenta os mecanismos de reparo do DNA, tem efeitos anti-autoimunes, aumenta o limiar de convulsão, aumenta as células T regulatórias, protege as mitocôndrias neurais e aumenta os níveis de glutathione, o antioxidante mestre, que elimina os subprodutos oxidativos. ^{20,48,49}

Outro mecanismo de ação da Vitamina D foi descrito por Patrick e Ames ⁵⁰. Esta hipótese é baseada na identificação de elementos de resposta à vitamina D (*Vitamin D response elements - VDREs*) em duas enzimas *triptofano hidroxilase* (TPH) diferentes, enzimas envolvidos na síntese de serotonina que são funcionalmente opostas uma à outra: uma induz a ativação transcricional de triptofano hidroxilase 2 (TPH2) pela vitamina D no cérebro e a outra induz a repressão de triptofano hidroxilase 1 (TPH1) em tecidos fora da barreira hematoencefálica ou periféricos ao cérebro (tecidos periféricos). Isso explica o paradoxo da serotonina no TEA: excesso de serotonina nos tecidos periféricos e redução em nível cerebral. ⁵⁰

Ali, Cui e Eyles ⁵¹ descreveram em seu estudo que a vitamina D é um neuroesteróide ativo e desempenha papéis neuroprotetores cruciais no cérebro em desenvolvimento, como a proliferação e diferenciação celular, imunomodulação, regulação da neurotransmissão e esteroidogênese. Também sugeriram que a deficiência transitória de vitamina D pré-natal está associada a alterações no

desenvolvimento do cérebro fetal e elucidam alguns pontos-chaves para compreender a fisiopatologia do TEA, apontando para a probabilidade de os mecanismos de mediação molecular entre a deficiência de vitamina D e o TEA envolverem tanto a regulação direta da resposta imune fetal/placentária quanto alterações na esteroidogênese.⁵¹

No estudo de Mazahery et al.¹⁰, além da suplementação de vitamina D os pesquisadores realizam intervenção com a suplementação de ômega 3, separadamente e em conjunto. Os autores ressaltam o papel do ômega-3, principalmente DHA, no desenvolvimento e funcionamento normais do cérebro, e trazem, em concordância com outros estudos,^{52,53} que a depleção de DHA em longo prazo resulta em perdas significativas no DHA cerebral com a consequente perda da função cerebral. Além disso, demonstram que assim como a vitamina D, os ácidos graxos ômega-3 desempenham papéis importantes nos sistemas de neurotransmissão que são interrompidos em indivíduos com TEA.^{10,54}

Assim sendo, entender o papel da vitamina D no desenvolvimento do TEA é de extrema importância para a investigação de possíveis estratégias terapêuticas para prevenir e tratar essa condição. A deficiência de vitamina D pode representar apenas um fator ambiental que contribui para o desenvolvimento do TEA e outras vias metabólicas e genéticas não elucidadas podem estar envolvidas. No entanto, a possibilidade de intervir com um fator simples, seguro e acessível durante a gravidez torna isso uma importante preocupação de Saúde Pública.

Para além de um possível papel na prevenção do aparecimento de TEA, por meio da suplementação de vitamina D em gestantes, é preciso reforçar os benefícios que ela traz para os já portadores de autismo, em que a melhora dos sintomas como demonstrado por esse trabalho, significará uma melhor qualidade de vida não só desses pacientes, mas de toda a família.

CONCLUSÕES

De acordo com os nossos resultados, não há atualmente evidência que apoiem a suplementação de vitamina D como monoterapia para crianças com TEA, no entanto, parece promissor que a vitamina D seja usada para complementar outros tratamentos. Considerando seu papel crítico na função e no desenvolvimento cerebral e em vias metabólicas envolvidas na fisiopatologia do TEA, é importante que

ensaios clínicos randomizados sejam conduzidos nessa área, usando intervenções em uma amostra significativa e por um maior período, a fim de entender os efeitos terapêuticos a longo prazo e possíveis reações de toxicidade. Embora a administração de suplementos nutricionais possa corrigir deficiências nutricionais específicas em crianças com TEA, seus efeitos sobre os aspectos clínicos do TEA precisam de investigação adicional.

Até que mais evidências quanto à suplementação de vitamina D no TEA sejam apresentadas, é de extrema importância que toda a equipe multiprofissional de saúde considere alguns fatores como potenciais preventivos e medidas modificadoras para o desenvolvimento de TEA, como a deficiência de vitamina D durante a gestação. E ainda, para indivíduos já portadores da condição, fatores como diversidade alimentar e exposição solar podem contribuir para melhorar os níveis séricos de 25(OH) D e devem ser levados em consideração por cuidadores e pela equipe de saúde.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-5. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. [citado em 28 fev 2021]. Disponível em: http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo_supervisionado/dsm.pdf
2. Onzi FZ, Gomes RF. Transtorno do Espectro Autista: a importância do diagnóstico e reabilitação. Cad pedagóg. 2015;12:3.
3. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Manual de Orientação: Transtorno do Espectro do Autismo; 2019. [citado em 28 fev 2021]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ped._Desenvolvimento_-_21775b-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

5. Kawicka A, Regulska-Ilow B. How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2013;64(1).
6. Silva CMD. Autismo e vitamina D: uma revisão da literatura. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2015. Trabalho de Conclusão de Curso em Graduação em Nutrição.
7. Lederman VRG. Rastreamento de sinais sugestivos de transtorno do espectro do autismo em prematuros de muito baixo peso ao nascer utilizando o M-CHAT e ABC/ICA. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2015. Dissertação de Doutorado em Distúrbios do Desenvolvimento.
8. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses.* 2008;70(4):750-9.
9. Trifonova EA; Klimenko AI; Mustafin ZS; Lashin SA; Kochetov AV. The mTOR Signaling Pathway Activity and Vitamin D Availability Control the Expression of Most Autism Predisposition Genes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:6332.
10. Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, Mugridge O, Kruger MC, Stonehouse W et al. A randomised-controlled trial of vitamin d and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of core symptoms of autism spectrum disorder in children. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(5):1778-1794.
11. Moradi H, Sohrabi M, Taheri H, Khodashenas E, Movahedi A. Comparison of the effects of perceptual-motor exercises, vitamin D supplementation and the combination of these interventions on decreasing stereotypical behavior in children with autism disorder. *Int J Dev Disabil.* 2020;66(2):122-132.
12. Kerley CP, Power C, Gallagher L, Coghlan D. Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Arch Dis Child.* 2017;102(11):1030-1036.
13. Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, Jia F et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutrit Neurosc.* 2017;20(5):284-290.
14. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, El-Houfey AA, Othman HAK et al. Retracted: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(1):20-29.

15. Azzam HM, Sayyah H, Youssef S, Lotfy H, Abdelhamid IA, Abd Elhamed HÁ et al. Autism and vitamin D: An intervention study. *Middle East Curr Psychiatry*. 2015;22(1):9-14.
16. Jia F, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*. 2015;135(1):e196-e198.
17. Marotta R, Risolei MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci*. 2020;10.
18. Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Lei Y, Chen J et al. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutrit neurosc*. 2019;22(9):637-647.
19. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(3):41.
20. Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:183–193.
21. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open*. 2017;3:85–90.
22. Guerini FR, Bolognesi E, Chiappedi M, Mensi MM, Fumagalli O, Rogantini C et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020;13(5):680-690.
23. Coşkun, S, Şimşek Ş, Camkurt MA, Çim A, Çelik SB. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder. *Gene*. 2016;588(2):109-114.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930.
25. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M et al . Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol Med Lab*. 2017;53(6):377-381.
26. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflamm*. 2012;9:201.

27. Tostes MH, Polonini HC, Gattaz WF, Raposo NR, Baptista EB. Low serum levels of 25 hydroxyvitamin D (25-OHD) in children with autism. *Trends Psychiatry Psychother.* 2012;34:161–3.
28. Neumeier AM, Gates A, Ferrone C, Lee H, Misra M. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:1623–29.
29. Altun H, Kurutaş EB, Şahin N, Güngör O, Fındıklı E. The levels of vitamin D, vitamin D receptor, homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(4):383.
30. Kočovská E, Andorsdóttir G, Weihe P, Halling J, Fernell E, Stóra T, et al. Vitamin D in the general population of Young adults with autism in the Faroe islands. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:2996–3005.
31. Uğur Ç, Gürkan CK. Serum vitamin D and folate levels in children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2014;8:1641-1647.
32. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:34.
33. Must A, Phillips SM, Curtin C, Anderson SE, Maslin M, Lividini K, et al. Comparison of sedentary behaviors between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism.* 2014;18:376-384.
34. Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe-García I, Marí-Sanchis A, Morales-Suárez-Varela M. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study. *J Autism Dev Disord.* 2015;45:203-212.
35. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Hart PH, Kusel MM. Maternal vitamin D levels and the autism phenotype among offspring. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:1495–1504.
36. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics.* 2012;129:485–93.
37. Chen J, Xin K, Wei J, Zhang K, Xiao H. Lower maternal serum 25 (OH)D in first trimester associated with higher autism risk in Chinese offspring. *J Psychosom Res.* 2016;89:98–101.

38. Vinkhuyzen AA, Eyles D, Burne TH, Blanken LM, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry*. 2018;23:240.
39. Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH, Blanken LM, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry Open*. 2017;3:85–90.
40. Song L, Luo X, Jiang Q, Chen Z, Zhou L, Wang D et al. Vitamin D supplementation is beneficial for children with Autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(2):203.
41. Li YJ, Li YM, Xiang DX. Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2018;57(7):2571-2582.
42. Li B, Xu Y, Zhang X, Zhang L, Wu Y, Wang X, Zhu C. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci*. 2020;7:1-11.
43. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr*. 2006;19(6):741-760.
44. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity—a clinical perspective. *Front Endocrinol*. 2018;9:550.
45. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D–mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev*. 2016;37:521–47.
46. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium and vitamin D. Report at a glance 2011. [citado em 20 abr 2021]. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>.
47. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Implications and Special Concerns. In *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
48. Huang YN, Ho YJ, Lai CC, Chiu CT, Wang JY. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates endotoxin-induced production of inflammatory mediators by inhibiting MAPK activation in primary cortical neuron-glia cultures. *J Neuroinflammation*. 2015;12:147.

49. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, et al. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil.* 2012;33(5):1541–50.
50. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D Hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014;28(6): 2398–2413.
51. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:108–118.
52. Moriguchi T, Salem NL. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem,* 2003;87: 297-309.
53. Mazahery HCA, Camargo Jr C, Conlon KL, Beck MC, Kruger PRH. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Nutrients.* 2016;8(4): 236.
54. Mazahery HCA, Camargo Jr C, Conlon KL, Beck MC, Kruger PRH. Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients,* 2017;9(2).



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

**ATA DE DEFESA SÍNCRONA E REMOTA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM
REGIME LETIVO REMOTO EXTRAORDINÁRIO**

Aos 16 dias do mês de junho de 2021, às 14:20 horas, em sessão pública síncrona e remota, utilizando os recursos de vídeo conferência na Plataforma Microsoft Teams, a acadêmica do curso de Nutrição, MARCÉLIA SOUZA MARTINS, apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: “O papel da Vitamina D no tratamento de pacientes com transtorno do espectro autista” orientado por Aída Bruna Quilici Camozzi. Compuseram a banca examinadora os professores Aída Bruna Quilici Camozzi (Presidente da banca), Marianne Falco, e Ana Paula Borges Miziara. Após a exposição oral em ambiente virtual, a candidata foi arguida pelos componentes da banca que deliberaram e decidiram pela APROVAÇÃO do Trabalho de Conclusão de Curso. Para constar, eu, na qualidade de Presidente da banca, lavrei a presente Ata, que aprovada por todos os presentes, será assinada por mim, pelos demais membros da banca e pelo aluno. Ressalta-se que, a aprovação do aluno e o lançamento da nota da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, está condicionada as correções do trabalho e a sua inserção no Repositório de TCC da PUC Goiás até o dia 19 de junho de 2021.

Orientador(a): *A. B. Camozzi*

Avaliador 1: *Marianne Falco*

Avaliador 2: *Ana Paula B. Miziara*

Acadêmico(a): *Marcélia Souza Martins*