

A Relação do Déficit de Vitamina D e o Transtorno do Espectro Autismo

Amanda de Fátima Cáfaros Silva¹, Joice Maria Santos Batista², Regina Consolação dos Santos³, Thayane Vieira Carvalho⁴, Thays Lorena Bahia Vieira Correia⁵, Caique Alves Rezende⁶, Isabela Camargos Guimarães⁷, Thays Cristina Pereira Barbosa⁸, Claudia Martins da Costa⁹, Silmara Nunes Andrade¹⁰, Heber Paulino Pena¹¹

^{1,2,3,5,7,11}(Enfermagem, Universidade de Itaúna, Itaúna, Minas Gerais, Brasil)

^{6,8,9,10}(Enfermagem, Universidade do Estado de Minas Gerais, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil)

⁴(Enfermagem, Clínica Auge, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil)

Resumo:

Introdução: O transtorno do espectro do autismo (TEA) é uma condição do desenvolvimento neurológico, proferindo na primeira infância. A morbidade em questão apresenta-se em diversas etnias ou raças. Diversos estudos têm demonstrando uma associação do déficit de “vitamina D” com o TEA. Diante disto o presente trabalho teve como objetivo, analisar qual a relação entre o déficit de vitamina D e a associação com o transtorno do espectro autista por meio de uma revisão integrativa da literatura.

Material e Métodos: A metodologia de pesquisa utilizada neste estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, sendo qualitativa, onde foi efetuadas buscas e análises de vários estudos publicados sobre a temática em questão, fornecendo a elaboração de conclusões características.

Resultados: Os resultados deste estudo apontam para a associação entre o transtorno do espectro autista e o déficit de vitamina D no organismo, bem como o aumento dos níveis séricos de (OH) D no sangue após a suplementação de vitamina D, e a melhoria dos sinais e sintomas do TEA.

Conclusão: Concluiu-se com essa revisão integrativa a associação entre o transtorno do espectro autista e o déficit de vitamina D no organismo, o aumento dos níveis séricos de (OH) D no sangue após a suplementação de vitamina D apresentou melhoria dos sinais e sintomas do TEA.

Palavras-Chave: Autismo; Déficit; Vitamina D.

Date of Submission: 16-02-2021

Date of Acceptance: 02-03-2021

I. Introdução

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é uma condição do desenvolvimento neurológico manifestado na primeira infância de vida da criança¹ e, apesar de ter maior ocorrência em crianças brancas e uma prevalência no sexo masculino com uma proporção de 4:1, apresenta-se em diversas etnias ou raças^{2,3}. A conjectura da prevalência do TEA tem aumentado, nos EUA apresentou uma incidência de 1 criança portadora da doença a cada 88 crianças em 2008 e 1 a cada 68 crianças no ano de 2010. Outros países como Suécia, Reino Unido e Coreia do Sul também relataram esse crescimento¹.

A apresentação clínica se caracteriza por prejuízos nas áreas da comunicação e socialização, associados aos interesses restritos e comportamentos recorrentes como também desordem neuropsicomotor. Para o fechamento de diagnóstico do TEA devem-se seguir critérios definidos internacionalmente, com uma avaliação completa e uso de escalas validadas. O TEA é um transtorno que não apresenta cura e é causado por uma associação de fatores genéticos e ambientais, apresenta tratamentos medicamentosos e alternativos como dietas especiais, uso de ômega 3 e ácidos graxos².

A colecalciferol (D3) é sintetizada através da exposição dos raios ultravioletas em contato com a pele, com o objetivo de realizar suas diversas funções biológicas, sendo essencial para a regulação de milhares de genes nas células⁴. O déficit dessa vitamina no organismo leva a disfunção de milhares de genes, inclusive do sistema imune, limitando sua potência e permitindo agressões imunitárias. Os seres humanos mais vulneráveis à desencadear doenças auto imunes são parcialmente resistentes à D3 e estudos tem demonstrando uma associação do déficit de “vitamina D” com o TEA⁵.

Diante deste contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar qual a relação entre o déficit de vitamina D e a associação com o transtorno do espectro autista.

II. Material E Métodos

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, de caráter qualitativo, onde foram efetuadas buscas e análises de vários estudos publicados sobre a temática em questão, fornecendo a elaboração de conclusões características. Foi descrito em seis etapas: construção da pergunta problematizadora: (Qual a relação entre o déficit de vitamina D e o transtorno do espectro autismo?); critérios de inclusão e exclusão dos estudos; definição das informações a serem extraídas; avaliação dos artigos incluídos no trabalho; discussão; apresentação de resultados da revisão⁶.

O estudo foi constituído por artigos publicados em meios eletrônicos, com pesquisa realizada de agosto a setembro de 2020 nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde do Ministério da Saúde, Google Acadêmico e PubMed que utilizou a base de dados Mesh, seguindo o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (PRISMA)⁷.

Com intuito de certificar um rigor metodológico consultaram-se os DeCS (Descritores em Ciência e Saúde) para seleção de termos, foi utilizada como equação de busca a seguinte combinação: Autism Spectrum Disorder AND Cholecalciferol.

Os descritores foram: ((autism spectrum disorders [MeSH Terms]) AND (cholecalciferol [MeSH Terms])) (tw:(autism)) AND (tw:(cholecalciferol)); (tw:(autism disorder spectrum)) AND (tw:(cholecalciferol)); (autism spectrum disorders [MeSH Terms]) AND (cholecalciferol receptors [MeSH Terms]); (tw:(autism disorder spectrum)) AND (tw: vitamin d3)); (tw: (autism disorder spectrum)) AND (tw: (vitamin d receptor)).

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: artigos em português, inglês ou espanhol, que continham um ou mais descritores, estudos originais, caso-controle, transversais, relatos de caso, randomizados e observacionais. Foram excluídos artigos repetidos, que não abrangiam o tema e que enquadravam comorbidades associadas ao autismo.

A estratégia PICO, descrita no Quadro 1, foi empregada como método no rastreamento de artigos, que representa um acrônimo utilizado para busca em evidências científicas. PICO pode ser utilizado para construir questões de pesquisa de diversas naturezas, provenientes da clínica, administração de recursos humanos e materiais, da investigação de instrumentos para ponderação de sintomas, entre outras⁸.

A pergunta bem formulada proporciona a definição precisa de evidências para a questão clínica de pesquisa, potencializa as buscas nas bases de dados e evita execução de buscas desnecessárias⁸.

Quadro 1- Descrição da estratégia PICO- Itaúna, Minas Gerais, 2020.

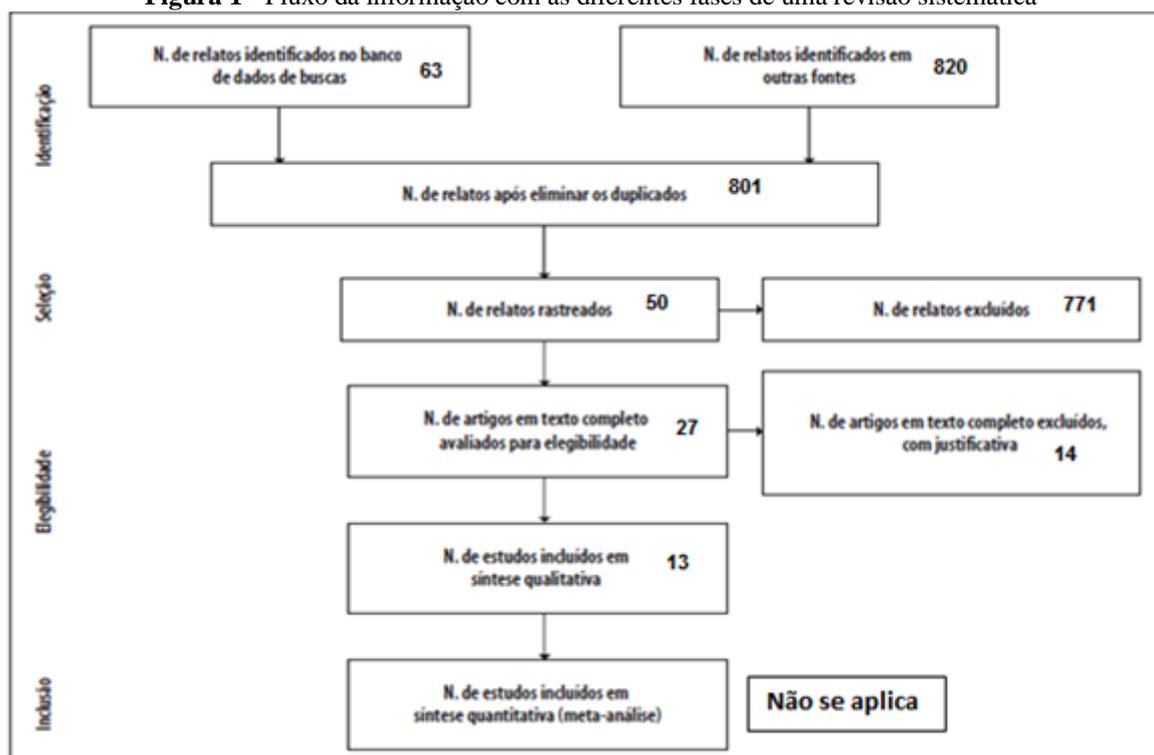
Acrônimos	Descrição	Análise
P	Paciente	Autismo.
I	Intervenção ou indicador	Déficit de vitamina D.
C	Comparação ou controle	Não se aplica.
O	Outcomes- desfecho	Existe relação entre?

Fonte: Rev. Latinoam Enfermage, 2007⁶.

III. Resultados

Através desse método de buscas foram encontrados 883 artigos, e feita à seleção inicial de 50 destes. Posteriormente, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

Figura 1 - Fluxo da informação com as diferentes fases de uma revisão sistemática



Fonte: PRISMA, 2015⁷

Após aplicados todos os critérios e verificações, adquiriu-se como amostragem final 13 artigos originais que foram agrupados conforme a tabela 1 a seguir:

Tabela 1 – Referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com o autor, ano de publicação, título, objetivo, tipo de estudo e resultados – Itaúna, MG, 2020.

Autor/ Ano de publicação	Título	Objetivo	Tipo de Estudo	Resultados
Cannell, et al (2008) ¹⁸	Autism and vitamin D	Mostrar o que leva a prevalência do autismo relacionado ao déficit de vitamina D	Trata-se de um estudo Coorte.	Baixo nível de vitamina D na pele escura pode explicar seu aumento de prevalência em afro-americanos e queda de vitamina níveis mínimos de D nos últimos 20 anos explicam o aumento da incidência. Efeitos discrepantes do sexo esteroides no metabolismo do calcitriol podem explicar preponderância masculina. Prevalência de deficiência de vitamina D [25 (OH) - D <lt;15 ng / ml], insuficiência [25 (OH) D 15-32 ng / ml], e suficiência [25 (OH) D < 32 ng / ml] entre 200 brancos e 200 mulheres negras com 4–21 semanas de gestação.
Meguid, et al ¹¹	Reduced Serum Levels of 25-Hydroxy and 1,25-Dihydroxy Vitamin D in Egyptian Children with Autism	O objetivo deste estudo foi investigar o papel potencial da vitamina D no autismo através da avaliação do nível sérico.	Este foi um estudo transversal caso-controle.	Crianças com autismo também tiveram 25 (OH) D (p <lt;0,00001) e 1,25 (OH) 2 D (p <lt;0,005) séricos de cálcio significativamente e menores como valores séricos de cálcio mais baixos (p <lt;0,0001) do que os controles. Uma correlação positiva significativa foi obtida entre 25 (OH) D e cálcio (coeficiente de correlação r = 0,309, p<lt;0,01) nas crianças com autismo. Não diferença significativa foi encontrada na comparação do mês de nascimento e estação de nascimento entre crianças com autismo e controles saudáveis. Além disso, associações ligando consanguinidade parental ou convulsões com vitamina D não pôde ser estabelecido.

<p>Kadham, et al¹² (2010)</p>	<p>Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in children autistic Iraçis</p>	<p>Tem como objetivo avaliar crianças autistas na província de Bagdá, provenientes de crianças encaminhadas ao Hospital Pediátrico Central, bem como pacientes encaminhados ao Dr.Haidar Al Malki Consultor Clínico em Neuromedicina Pediátrica de 1 a 12 anos.</p>	<p>Trata-se de um estudo de caso.</p>	<p>Os resultados mostram que a porcentagem de homens com autismo foi de 84% em comparação com as mulheres foi de 16% do total de pacientes, a distribuição da faixa etária foi encontrada que a faixa etária de 4- 6 anos é o grupo mais frequente com 59% do total de pacientes acompanhados pela faixa etária de 7 a 9 anos com 28%. O resultado do nível de vitamina D3 mostrou que cerca de 15% deles têm Deficiência Grave de D3 por nível médio de 7,6 ng / ml, enquanto 50% tinham deficiência de vitamina D a uma taxa de concentração de 14,2 ng / ml, a categoria leve - Deficiência Moderada (Insuficiente) foram exibido sem 25% na taxa de concentração de 23 ng / ml, enquanto a porcentagem do nível ideal (Suficiente) de D3 em crianças com autismo foi de 10% na taxa de concentração de 32,6 ng / ml, em conclusão a concentração média de vitamina D para todos paciente foi de 17,3, o que foi classificado como deficiência de vitamina D.</p>
<p>Tostes, et al²³ (2012)</p>	<p>Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) in children with autism</p>	<p>O objetivo deste estudo é confirmar as evidências anteriores sugerindo uma associação entre autismo e baixos níveis séricos de vitamina D.</p>	<p>Trata-se de um estudo exploratório preliminar.</p>	<p>Os níveis séricos de 25-OHD foram mais baixos em crianças com autismo ($26,48 \pm 3,48$ ng mL⁻¹) quando comparado aos tipicamente indivíduos em desenvolvimento ($40,52 \pm 3,13$ ngmL⁻¹) ($p < 0,001$).</p>
<p>Mostafa, et al¹⁶ (2012)</p>	<p>Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relationship with autoimmunity.</p>	<p>Tem como objetivo mostrar a relação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e glicoproteína associada à antimielina (anti-MAG) autoanticorpos em crianças autistas.</p>	<p>Trata-se de um estudo transversal.</p>	<p>Crianças autistas tiveram níveis séricos significativamente mais baixos de 25-hidroxivitamina D do que crianças saudáveis ($P < 0,001$) com 40% e 48% sendo deficientes e insuficientes em vitamina D, respectivamente. Soro 25-hidroxivitamina D teve correlações negativas significativas com a Escala de Avaliação do Autismo Infantil ($P < 0,001$). Níveis elevados de soro autoanticorpos anti-MAG foram encontrados em 70% dos pacientes autistas. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D tiveram correlações negativas com os níveis séricos de autoanticorpos anti-MAG ($P < 0,001$).</p>
<p>Gong, et al¹⁰ (2014)</p>	<p>Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in Chinese children with autism spectrum disorders.</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de 25(OH) D em crianças com TEA.</p>	<p>Trata-se de um caso-controle.</p>	<p>Os resultados indicaram que a média sérica de 25 (OH) D os níveis foram significativamente ($P = 0,002$) mais baixos em crianças com ASD em comparação com casos normais ($19,9 \pm 3,8$ e $22,6 \pm 4,5$ ng / ml, respectivamente; Figura 1). Além disso, soro os níveis de cálcio e magnésio também foram significativamente menor em crianças com TEA em comparação com casos normais ($P = 0,014$ e $0,040$, respectivamente). Mais da metade do crianças com ASD (58,3%) apresentaram níveis deficientes de 25 (OH) D, enquanto 33,3% dos casos normais apresentaram 25 (OH) na deficiência de vitamina D.</p>

<p>Jia, et al (2015)¹⁴</p>	<p>Essential autism symptoms improved after vitamin D supplementation</p>	<p>O objetivo deste estudo é enfatizar a importância da clínica avaliação da deficiência de vitamina D3 e a necessidade de vitamina D3 como suplementação em caso de deficiência</p>	<p>Trata-se de um relato de caso.</p>	<p>A administração de vitamina D mostrou um efeito de tratamento no núcleo sintomas de autismo, embora seja mecanismo permanece obscuro. Oxitocina e a serotonina provou ser neuropeptídeos relacionados à manifestação comportamental em ASD, e a vitamina D interage com o metabólitos desses 2 neuropeptídeos. Além disso, a vitamina D foi encontrada estar envolvido na regulação disfunção imunológica em doença auto-imune. Autoanticorpos também foram encontrados em crianças com ASD. 24,25 Postulamos que a vitamina A suplementação de D pode desempenhar um papel na modulação de neuropeptídeos como serotonina e oxitocina, regulando o disfuncional processo imunológico e repressor a produção de autoanticorpos em crianças com ASD.</p>
<p>Staal, et al¹⁹ (2016)</p>	<p>Autism, vitamin D and early brain development.</p>	<p>O estudo teve como objetivo fornecer uma visão sobre a complexidade da interação entre fatores ambientais, fatores de risco genéticos e autismo. A vitamina D é tomada como exemplo, e uma evolução perspectiva é tomada para fornecer uma estrutura biológica para interpretar resultados de diferentes estudos.</p>	<p>Trata-se de um relato de caso.</p>	<p>Em todo o mundo, a deficiência de vitamina D é comum em crianças e adultos [6], sugerindo que os conselhos de estilo de vida e estratégias de suplementação são importantes. Nesse sentido, é importante mencionar que a toxicidade da vitamina D é rara e em pessoas saudáveis adultos só ocorre em dosagens acima de 50.000UI / dia (note que normal à suplementação é geralmente em doses de 400 UI).</p>
<p>Mazahery, et al⁹ (2016)</p>	<p>Vitamin D and fatty acid, omega-3 supplements in children with autism spectrum disorder: a study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.</p>	<p>Este estudo tem como objetivo, estabelecer o status de vitamina D e ácido graxo RBC de crianças com ASD morando em Auckland, Nova Zelândia, investigar o efeito de melhorar qualquer uma das vitaminas Status de vitamina D ou ômega-3 na redução dos sintomas de ASD incluindo funcionamento sociocomunicativo problemas sensoriais e comportamentos aberrantes (primário resultados) e sintomas gastrointestinais (resultado secundário) e também para estabelecer a eficácia da suplementação com combinação de vitamina D e n-3 LCPUFAs em reduzindo os sintomas de ASD, incluindo.</p>	<p>Trata-se de um ensaio clínico randomizado.</p>	<p>A suplementação com 2.000 UI de vitamina D 3 mostrou ser uma dose segura em bebês e a Sociedade Francesa, de Pediatria recomenda 1000 a 1200 UI por dia em bebês amamentados. O corpo massa de 2,5-8 anos de idade em nosso ensaio será consideravelmente maior do que bebês, o que deve reduzir ainda mais o risco de eventos adversos. Além disso, 2.000 UI por dia é menos do que o limite superior seguro de 2.500 e 3.000 UI / dia sugerido pelo IOM para grupos de idades de 1-3 e 4-8 anos, respectivamente. A dose de DHA de 722 mg / dia é fisiologicamente relevante vantajoso e alcançável através da dieta (equivalente a aproxi-cerca de três porções de peixe gordo por semana) e é comparável às doses usadas em outros ensaios em crianças tem investigado os efeitos de n-3 LCPUFAs no comportamento e aprendizagem. Nenhum efeito colateral foi relatado em crianças com dose de 600 mg DHA / dia.</p>

<p>Feng, et al (2017)²⁰</p>	<p>Clinical improvement after vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder.</p>	<p>O objetivo deste estudo foi desvelar a alta prevalência de deficiência de D3 relatada o artigo em crianças com TEA, mas pouco se sabe sobre a eficácia do tratamento com vit D3 em TEA embora os dados de estudos pilotos pareçam promissores.</p>	<p>Trata-se de um estudo de caso-controle.</p>	<p>Os níveis séricos de 25 (OH) D foram significativamente mais baixos em crianças com TEA do que em crianças com desenvolvimento típico. Os níveis de 25 (OH) D sérico foram negativamente correlacionados com as pontuações totais do ABC e as pontuações da subescala de linguagem. Após a suplementação de vitamina D3, os escores de sintomas foram significativamente reduzidos no CARS e ABC. Além disso, os dados também sugerem que os efeitos do tratamento foram mais pronunciados em crianças mais novas com TEA.</p>
<p>Kerley, et al (2017)¹⁷</p>	<p>No effect of vitamin D3 supplementation on autism: a 20-week placebo-controlled RCT.</p>	<p>Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D3 em comparação com o placebo em crianças com ASD.</p>	<p>Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego.</p>	<p>38 crianças completaram o ensaio. Linha de base 25 (OH) D era 54,2 ± 19,7 nmol / L. Após vitamina D3 suplementação, houve um aumento significativo na 25 (OH) D a 83,8 nmol / L (p = 0,0016), mas nenhum efeito sobre o endpoint primário. No entanto, houve uma melhoria no autocuidado no DD-CGAS (p = 0,02). Em contraste, havia também uma tendência de diminuição da fala inadequada em o grupo placebo (p = 0,08).</p>
<p>Saad, et al (2018)¹⁵</p>	<p>Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder</p>	<p>Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no núcleo de sintomas do autismo em crianças.</p>	<p>Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego randomizado.</p>	<p>A suplementação de vitamina D foi bem tolerada pelas crianças com ASD. As doses diárias usadas no grupo de terapia foram 300 UI de vitamina D3 / kg / dia, não excedendo 5.000 UI / dia. Os sintomas de autismo das crianças melhoraram significativamente, após a suplementação de vitamina D3 de 4 meses, mas não no grupo de placebo. Este estudo demonstra a eficácia e tolerabilidade de altas doses de vitamina D3 em crianças com ASD.</p>
<p>Jia, et al (2019)¹⁶</p>	<p>Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum levels of 25 (OH) vitamin D in autistic children: report of three cases.</p>	<p>Tem como objetivo sugerir que regimes de vitamina D3 em altas doses podem melhorar os principais sintomas de TEA.</p>	<p>Trata-se de um ensaio clínico incluindo relatos de casos, estudos de caso-controle e um estudo clínico randomizado duplo-cego.</p>	<p>A suplementação de vitamina D3 foi eficaz em cerca de três quartos das crianças com ASD. Para investigar a relação entre a vitamina D e os sintomas de TEA em crianças autistas responsivas à vitamina D, as mudanças nos sintomas foram avaliadas em três crianças com TEA que receberam suplementação de vitamina D3 seguida por uma longa interrupção.</p>

Fonte: Revista Nursing (2020, pg.4524- 4526)

Por fim, os artigos foram organizados em duas categorias temáticas: Associação do TEA com o déficit de Vitamina D e melhorias após a suplementação de vitamina d em crianças com tea. As categorias foram criadas com a finalidade de responder o objetivo inicial do trabalho, chegando à última etapa da revisão integrativa da literatura, apontando as possíveis relações entre TEA e déficit de vitamina D.

IV. Discussão

ASSOCIAÇÃO DO TEA COM O DÉFICIT DE VITAMINA D

Diversos estudos têm demonstrado uma associação entre o risco de TEA (transtorno espectro autista) e a quantidade de exposição à UVB, níveis de D3 durante a gravidez e níveis baixos de colecalciferol em crianças autistas⁹.

Um estudo transversal realizado com 96 chineses sendo, metade confirmada TEA através do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 4^o ed.; e a outra metade controle pareados por idade, onde as crianças selecionadas para o estudo não tinham recebido tratamento com cálcio ou vitamina D no último ano que antecede o trabalho e nenhuma delas apresentava qualquer infecção concomitante ou estavam em tratamento que afetasse os níveis séricos de D3¹⁰.

Todos os controles também foram avaliados pelos pediatras para descartar as possibilidades de quaisquer características autistas subclínicas. As proporções do autismo nos pacientes deste estudo foram avaliadas pela Escala de Avaliação do Autismo Infantil (CARS), pontuação versão chinesa. A pessoa é considerada leve a moderada na faixa de 30-36 pontos, agravante de 37-60 pontos e sem traços de autismo pontuação 15-29¹⁰.

A amostra de sangue para mensurar os níveis séricos de 25 (OH) D para este estudo foi coletada em ambos participantes, grupo controle e grupo autista. Após centrifugação, alíquotas das amostras foram imediatamente armazenadas a -80°C antes do ensaio. Os níveis séricos de 25 (OH) D foram medidos no modular E601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha) com uma faixa de calibração de 3 a 70ng / ml. O limite de detecção foi de 3ng/ml. O intra-coeficiente de variação do ensaio e coeficiente inter do ensaio de variação foi de 1,3–2,2 e 1,5–2,3%, respectivamente. Os níveis de 25 (OH) D foram, portanto, utilizados para classificar o status da vitamina D em deficiência (<20 ng / ml) e suficiência da mesma (> 30 ng / ml)¹⁰.

Mais da metade das crianças com TEA (58,3%) apresentaram deficiência de vitamina D em comparação com casos normais^{2,10}. Resultados semelhantes também foram apresentados por outro estudo, que foi realizado com 70 crianças egípcias em uma clínica ambulatorial para “crianças com necessidades especiais”, onde o diagnóstico de autismo foi avaliado com os critérios do DSM-IV (APA, 1994) do americano *Psychiatric Association and Autism Diagnostic Interview-Revisado (ADI-R)*³.

O grupo controle contava com 42 crianças saudáveis e do mesmo nível econômico e amostras de soro foram coletadas de todos os pacientes, armazenadas a -20°C e qualificadas em duplicidade. Ambos os soros 25 (OH) D e 1,25 (OH) D foram quantificados por *radioimunoassay* utilizando Kits de *Immuno Diagnostic Systems*, sendo o limite de detecção para o ensaio de 25 (OH) D foi de 1,2 ng/ml com coeficientes de variação entre ensaios de 5,1% e 8,2%, simultaneamente, para o ensaio 1,25 (OH) D apresentava o limite de detecção de 1,4 ng/ml e coeficientes de variação intra e interensaio foram 9,1% e 9,6%, simultaneamente³. Indicaram que crianças com TEA tem os níveis séricos de vitamina D 25 (OH) D (28,5 + 16,4 ng / ml, p <0,00001) e 1,25 (OH) 2 D (27,1 + 10,7 ng / ml p<0,005), Os níveis de 1,25 (OH) 2 D em crianças saudáveis foram (40,1 + 11,8 e 32,8 + 9,1 ng / ml) respectivamente valores séricos dos autista foram significativamente mais baixos do que os controles^{3,11}. Neste mesmo estudo nenhuma diferença plausível foi encontrada na comparação do mês de nascimento e estação do ano^{3,11}.

Outro estudo, realizado em 2017, com crianças iraquianas mostrou que a concentração média de níveis séricos para todos os pacientes foi de 17,3%, classificada como deficiência de vitamina D, onde as amostras foram coletadas da seguinte forma: 5 ml de sangue venoso foram coletados e centrifugados a 5000 rpm para teste imunológico, medindo com a utilização do kit ensaio ELISA. Ademais, os pacientes autistas foram compostos por 84% do sexo masculino e 16% do sexo feminino. Cannell e Hollis afirmaram que os níveis ideais de vitamina D devem ser entre 40-70 ng/ml durante todo o ano¹².

De acordo com Elizabeth Edmiston et.al., o TEA compartilha características normalmente reconhecidas em doenças autoimunes¹³. Em um dos maiores estudos que inclui aproximadamente 700.000 crianças, expresso por uma razão de risco aumentado de TEA, foi observado mães com artrite reumatoide, doença celíaca, diabetes tipo 1, doenças essas caracterizadas autoimunes e possíveis causas que levaram ao aumento de terem filhos com TEA¹³. É notório que a D3 não regula apenas o cálcio e o metabolismo de fosfato, entretanto possui um papel importante na regulação do desenvolvimento cerebral, reduzindo também o risco de doenças crônicas, esclerose múltipla, esquizofrenia, tumores, distúrbios cardiovasculares, doenças infecciosas e autoimunes¹⁴.

Ademais todos os trabalhos inclusos nesta revisão integrativa por métodos bem estruturados, demonstraram que os níveis séricos de crianças com TEA são mais baixos em relação às crianças controles de estudos.

MELHORIAS APÓS A SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM CRIANÇAS COM TEA

Em um estudo randomizado com suplementação de vitamina D, onde os pacientes com TEA foram avaliados pela escala CARS, apresentou as seguintes pontuações parâmetros: relacionamento pessoal, resposta emocional, imitação, uso do corpo, uso de objetos, adaptação à mudança, escuta e resposta, ABC (escala de classificação de comportamento), onde é avaliado em 4 pontos, variando 0 (sem problemas) a 3 (problema grave) com pontuações mais altas indicando problemas agravantes e Questionário SRS (escala de responsabilidade social-2 para TEA). Observou-se melhora significativa no grupo que recebeu vitamina D, mas não no grupo que recebeu o placebo. Os pais notaram melhora acentuada em irritabilidade, hiperatividade, isolamento social, estereótipo comportamento típico e fala inadequada. As melhorias comparadas no SRS foram à diminuição de movimentos repetitivos e criação de ruídos e interesses restritos. Ademais, melhora na consciência e cognição social. Após a terapia com vitamina D houve melhorias em nove domínios do CARS¹⁵.

Em outro estudo de relato de 3 casos, onde o primeiro paciente era do sexo masculino de 38 meses pontuação ABC 56 e CARS 32, nível sérico inicial de 11,9 ng/ml. A vitamina D foi administrada por via intramuscular (IM), em dosagem de 150.000 UI, todos os meses no hospital e, ao mesmo tempo, foi administrado por VO à dosagem de 800 UI/dia sob supervisão dos pais. Após a suplementação, os níveis séricos de 25(OH) D aumentaram para 46,7 ng/ml e suas reavaliações do ABC e CARS apresentaram valores de 41 e 22 respectivamente. Os pais relataram melhora significativa em seus problemas sensoriais, habilidades corporais e linguagem¹⁶.

De acordo com o estudo manteve-se os mesmos padrões para os outros dois pacientes, os níveis séricos de 25(OH) D aumentaram após a suplementação da vitamina D e houve melhora dos sintomas como: habilidades sociais, linguagem, corpo e objeto. Os três casos desse estudo sugerem que o núcleo de sintomas de TEA flutuam com mudanças no soro e melhoram após a suplementação de vitamina D¹⁶.

Todavia, Connor Kerley *et al.* diz que não que nenhuma mudança de comportamento foi observada em um estudo randomizado duplo-cego de 20 semanas com suplementação de vitamina D, apresentou aumento dos níveis séricos em alguns grupos do estudo, nenhum efeito nas sub escalas do ABC foi notado nos pacientes e apresentou pouca melhoria nas ações de autocuidado¹⁷. O autor justifica os relatos acima como uma possível de má absorção e o estudo ter sido realizado durante o inverno, onde os raios UVB são mais defasados¹⁷.

Contudo, a revisão se torna limitada pelos níveis dos ensaios, tamanho pequeno de amostragem dos estudos e tempo e a busca escopo torna-se dificultoso avaliar toda literatura relevante.

VI. Conclusão

Concluiu-se com essa revisão integrativa a associação entre o transtorno do espectro autista e o déficit de vitamina D no organismo, o aumento dos níveis séricos de (OH) D no sangue após a suplementação de vitamina D apresentou melhora dos sinais e sintomas do TEA. Todavia, a revisão se torna limitada, pelos níveis dos ensaios, tamanho pequeno de amostragem dos estudos e o tempo de pesquisa.

Referencias

- [1]. Matelski L, Water J V. Risk factors in autism: Thinking outside the brain. HHS Public Access. 2016; 67: 1-7.
- [2]. Araújo L. Manual de Orientação Transtorno do Espectro do Autismo. Soc Bras Pediatr. 2019;00:1-24.
- [3]. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson Rosenberg C, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LC, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, Hewitt A, Pettygrove S, Const DN. ss6706a1-H. Surveill Summ. 2018;67(6).
- [4]. Slavković Z, Stamenković DM, Romić P, Tomić A, Milović N, Jovanović M, et al. Sadašnjost i budućnost fiberoptičke intubacije. Vojnosanit Pregl. 2013;70(1):61-7.
- [5]. Cicero P, Coimbra G. Orientações aos paciente em tratamento com vitamina d. 2019;(21).
- [6]. Ercole FF, Melo LS de, Alcoforado CLGC. Integrative review versus systematic review. Reme Rev Min Enferm. 2014;18(1):9-11.
- [7]. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol e Serviços Saúde. 2015;24(2):335-42.
- [8]. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15(3):508-11.
- [9]. Mazahery H, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, Stonehouse W, Camargo CA, et al. Vitamin D and omega-3 fatty acid supplements in children with autism spectrum disorder: A study protocol for a factorial randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Trials [Internet]. 2016;17(1):1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1428-8>
- [10]. Gong ZL, Luo CM, Wang L, Shen L, Wei F, Tong RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. Neuroreport. 2014;25(1):23-7.
- [11]. Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. J Altern Complement Med. 2010;16(6):641-5.
- [12]. Kadham MJ, Nasir AA. Níveis séricos de 25-hidroxi vitamina D em crianças iraquianas autistas. 2010.
- [13]. Edmiston E, Ashwood P, Van de Water J. Autoimmunity, Autoantibodies, and Autism Spectrum Disorder. Biol Psychiatry [Internet]. 2017;81(5):383-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.031>.
- [14]. 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):e196-8.
- [15]. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, El-Houfey AA, Othman HAK, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip. 2018;59(1):20-9.

- [16]. Jia F, Shan L, Wang B, Li H, Feng J, Xu Z, et al. Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children: Three cases report. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2019;22(12):863–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1458421>.
- [17]. Kerley CP, Power C, Gallagher L, Coghlan D. Lack of effect of Vitamin D 3 supplementation in autism: A 20-week, placebo-controlled RCT. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1030–6.
- [18]. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):750–9.
- [19]. Staal WG. Autism, Vitamin D and Early Brain Development. *Hum Genet Embryol*. 2016;6(2):4–7.
- [20]. Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, et al. Melhora clínica após suplementação de vitamina D3 no transtorno do espectro do autismo. *Nutritional Neuroscience*. 2016;20:5,284-290.

Amanda de Fátima Cáfaró Silva. “A Relação do Déficit de Vitamina D e o Transtorno do Espectro Autismo.” *IOSR Journal of Business and Management (IOSR-JBM)*, 23(02), 2021, pp. 09-17.