

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

Vitamina D e Perturbação do Espectro do Autismo: Revisão da Evidência Científica

Joana Carvalho Queirós

M

2019



Vitamina D e Perturbação do Espectro do Autismo

Revisão da evidência científica

Artigo de revisão bibliográfica

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Maio 2019

Estudante:

Joana Raquel Pinto de Carvalho Queirós

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-CHUP

Nº do aluno: 201204811

Correio eletrónico: joanarpcqueiros@gmail.com

Orientadora:

Dra. Ana Catarina de Magalhães Claro Prior

Assistente Graduada de Pediatria, Serviço de Pediatria, Unidade de Neurodesenvolvimento do Centro Materno infantil – Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

Docente de Mobilidade Externa do ICBAS-UP

Coorientador:

Prof. Doutora Teresa Maria Pereira Padrão Temudo

Assistente Graduada de Pediatria, Serviço de Pediatria, Unidade de Neuropediatria do Centro Materno infantil – Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

Professora Associada Convidada do ICBAS-UP

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313, Portugal

Estudante: Joana Raquel Pinto de Carvalho Queirós

Joana Carvalho Queirós

Orientadora: Dra. Ana Catarina de Magalhães Claro Prior

Ana Catarina de Magalhães Claro Prior

Coorientador: Prof Doutora Teresa Maria Pereira Padrão Temudo

Teresa Temudo

Data: maio 2019

Agradecimentos

Um especial agradecimento à Dr^a Catarina Prior, a minha orientadora, por toda a ajuda, disponibilidade e orientação demonstradas ao longo de todo o período de elaboração deste trabalho.

À Prof. Doutora Teresa Temudo, a minha coorientadora, por toda a disponibilidade demonstrada.

À Andreia Rocha, minha professora e amiga, por todo o apoio, tempo e ajuda dispensados.

A todos os meus amigos, por estarem sempre ao meu lado ao longo destes 6 intensos anos e por terem feito com que esta viagem fosse muito feliz. Um agradecimento especial à Mariana Santos por toda a disponibilidade e apoio que sempre demonstrou.

À minha família, em especial aos meus pais e irmã, por todo o apoio incondicional que sempre demonstraram ao longo de todo o meu percurso académico. Sem eles, nada disto seria possível. Ao Álvaro, pelo apoio incondicional em todas as horas, sempre disponível ao longo de todo o meu percurso.

Resumo

Introdução: Nas últimas décadas tem-se assistido, a nível global, a um aumento significativo no número de diagnósticos de perturbação do espectro do autismo, independentemente do grau de gravidade. Muito embora a patogénese deste distúrbio neurodesenvolvimental ainda não esteja cabalmente esclarecida, parece inequívoco que tanto fatores genéticos como fatores ambientais estão envolvidos, de uma forma que não parece ser mutuamente exclusiva. Os fatores ambientais poderão influenciar o desenvolvimento da perturbação do espectro do autismo nos períodos pré, peri ou pós-natal. Neste âmbito, o défice vitamina D tem vindo a ser crescentemente mencionado e estudado, dado o seu importante papel no desenvolvimento cerebral. O facto de assistirmos a um decréscimo na exposição solar devido às recomendações médicas decorrentes do risco de lesões malignas cutâneas, poderá contribuir para um défice de vitamina D, que por sua vez potencie o desenvolvimento da perturbação do espectro do autismo.

Objetivo: Avaliação do grau de robustez da evidência científica relativamente à relação entre o défice de vitamina D e a perturbação do espectro do autismo.

Métodos: Foram analisadas publicações científicas dos últimos 10 anos (2008 a 2018), disponíveis na base de dados eletrónica *PubMed* e no *UpToDate*.

Conclusões: Apesar de inúmeros estudos terem já sido realizados na tentativa de compreender a relação entre o défice de vitamina D e a perturbação do espectro do autismo, diversas questões permanecem ainda por responder. Parece existir uma relação entre níveis baixos de vitamina D, tanto durante a gestação como no período pós-natal e o surgimento de perturbação do espectro do autismo, no entanto a sua patofisiologia bem como os benefícios da suplementação e a forma como deve ser levada a cabo permanecem por esclarecer.

Palavras-chave: ‘vitamina D’, ‘autismo’, ‘perturbação do espectro do autismo’, ‘gestação’

Abstract

Introduction: In the last few decades, we have assisted, globally, to a significant raise in autism spectrum disorder diagnostics, regardless of its severity. Although the pathogenesis of this neurodevelopmental disorder is still not fully enlightened, it seems obvious that both genetic and environmental issues are involved, in a non-exclusive way. The environmental features may influence autism spectrum disorder in prenatal, perinatal or postnatal periods. Within this scope, vitamin D deficit has been increasingly mentioned and studied due to its crucial role on brain development. The decrease in effective solar exposure due to medical advises related to concerns about malignant cutaneous damages, may cause a deficit in vitamin D, which enhances the autism spectrum disorder development.

Aim: Analysis of the scientific evidence concerning the relation between vitamin D deficiency and autism spectrum disorder.

Methods: Scientific essays from the last ten years (2008 to 2018) which were available on the electronic data base PubMed and on UpToDate were analyzed.

Conclusions: In spite of several studies that had been conducted in an attempt to understand the relation between the lack vitamin D and the autism spectrum disorder, there are still some important issues that need to be answered. It seems to exist a relation between the lack vitamin D, during the pregnancy and the postnatal period and the autism spectrum disorder. However, its pathophysiology as well as its supplementation benefits and the way it should be undertaken is still to be enlightened.

Keywords: 'vitamin D', 'autism', 'autism spectrum disorder', 'pregnancy'

Lista de Abreviaturas

CARS: *Childhood Autism Rating Scale*

DBP: proteína de ligação à vitamina D

DHCR7: 7-deidro-colesterol-redutase

DSM-5: Manual de diagnóstico e estatística das doenças mentais – 5ª edição

IDR: ingestão diária recomendada

IGF23: fator de crescimento fetal 23

IOM: *Institute of Medicine*

PEA: perturbação do espectro do autismo

PTH: hormona paratiroide

SSRIs: inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SRS: *Social Responsiveness Scale*

UVB: radiação ultravioleta B

VDR: recetor de vitamina D

1,25(OH)₂D: 1,25 di-hidroxivitamina D

7-DHC: 7-deidrocolesterol

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras.....	vii
Introdução.....	1
A Perturbação do Espectro do Autismo.....	3
O Diagnóstico.....	3
Etiopatogenia.....	4
A vitamina D.....	7
Efeitos biológicos.....	8
O déficit de vitamina D.....	10
A relação do déficit de vitamina D com a PEA.....	12
Período pré-natal:.....	12
Período pós-natal:.....	14
Conclusão.....	17
Referências Bibliográficas.....	18
Anexos.....	27
Tabela I: Critérios de Diagnóstico de PEA (DSM-5) ²	27
Tabela II: Valores de referência de vitamina D e sua concentração nos alimentos ⁷⁴	28
Tabela III: Evidência científica da relação do déficit de vitamina D e a PEA – Pré-natal.....	29
Tabela IV: Evidência científica da relação do déficit de vitamina D e a PEA – Pós-natal.....	30
Figura 1: Metabolismo da vitamina D.....	31

Lista de Tabelas

Tabela I. Critérios de diagnóstico de PEA (DSM-5)

Tabela II. Valores de referência de vitamina D e sua concentração nos alimentos

Tabela III. Súmula dos estudos relacionando déficit de vitamina D e PEA – Pré-natal

Tabela IV. Súmula dos estudos relacionando déficit de vitamina D e PEA – Pós-natal

Lista de Figuras

Figura 1. Metabolismo da vitamina D

Introdução

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é um distúrbio neurodesenvolvimental de origem provavelmente multifatorial que afeta sobretudo o comportamento.^{1;2;3} Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento do número de casos diagnosticados com esta perturbação, sempre em maior proporção no sexo masculino.^{4;1;5;6} No entanto, permanece incerto se este aumento traduz um aumento real da prevalência ou somente um maior número de diagnósticos pela maior sensibilização dos clínicos e da população geral e pela superior abrangência dos mais recentes critérios de diagnóstico. A maior formação dos clínicos nesta área e a implementação de rastreios de base populacional têm, também, contribuído para o número crescente de diagnósticos.

O autismo é caracterizado pela existência de duas características essenciais: défices persistentes na comunicação social e na interação em múltiplos contextos; e a existência de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.² Sendo a PEA um espectro clínico, estas manifestações podem combinar-se de forma diversa assumindo uma expressão mais ou menos grave. O grau de afetação de cada indivíduo depende ainda da presença de comorbilidades como perturbação do desenvolvimento intelectual, perturbação da linguagem, perturbação de défice de atenção e hiperatividade, entre outras. No mesmo indivíduo as manifestações clínicas variam com a idade.^{1;2}

Apesar do aumento dos estudos sobre esta patologia nos últimos anos, muito permanece ainda por esclarecer.⁷ Tem muito provavelmente uma etiologia multifatorial, para a qual contribuem e interatuam fatores genéticos e ambientais, relacionando-se através de mecanismos epigenéticos.^{4;1;6} Vários fatores maternos, fetais e neonatais têm sido apontados como fatores de risco ou fatores etiológicos para o surgimento desta perturbação. Torna-se essencial o melhor esclarecimento de cada um deles na patofisiologia de forma a minorar o risco do seu desenvolvimento.⁶

A vitamina D, seu metabolismo e funções têm também sido alvo de inúmeros estudos e investigações ao longo dos últimos anos, reconhecendo-se de modo crescente a sua importância ao nível do funcionamento de vários órgãos e sistemas.

Tem-se verificado um decréscimo dos níveis séricos de vitamina D a nível global, possivelmente decorrente de um défice da exposição solar necessária para que seja desencadeada a cascata de síntese do metabolito ativo desta vitamina, já que esta é a sua principal fonte de obtenção. O défice de vitamina D ao nível dos vários órgãos e sistemas tem sido associado a várias patologias, tanto agudas como crónicas.^{8;9}

Para além da sua principal função ao nível do metabolismo do cálcio, uma das funções que tem sido mais estudada é a sua ação ao nível do desenvolvimento e funcionamento cerebrais, tendo o défice de vitamina D sido associado ao desenvolvimento de diversas patologias neurológicas e neurodesenvolvimentais.¹⁰

Deste modo, com o crescentes número de diagnósticos de PEA e o aumento do conhecimento relativamente às funções da vitamina D e às implicações patológicas do seu défice, tem sido levantada a hipótese de o défice desta vitamina ter associação etiológica com a PEA.

Este artigo tem como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica relativamente ao que já é conhecido e tem vindo a ser estudado no que concerne a esta relação.

A Perturbação do Espectro do Autismo

A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma perturbação biológica de base neurodesenvolvimental. A sua origem ainda não está totalmente esclarecida, sendo provavelmente multifatorial, decorrente de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais.^{4;1} Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento no número de diagnósticos, sendo incerto se devido a um aumento real da sua prevalência ou somente a uma maior eficiência diagnóstica. Esta perturbação é quatro vezes mais comum nos indivíduos do sexo masculino e existe um risco de 20% do seu desenvolvimento em irmãos de crianças com o diagnóstico.^{4;1;5;6}

Os estudos indicam que a sua expressão ocorre geralmente nos primeiros dois anos de vida¹¹, podendo, no entanto, em alguns casos mais ligeiros e sem défice cognitivo associado, tornar-se evidente apenas mais tarde. De referir que num quarto a um terço dos casos ocorre regressão da linguagem, comunicação e/ou competências sociais, podendo esta ser súbita ou gradual.¹¹

A designação atual de PEA inclui as anteriormente denominadas “perturbações pervasivas do desenvolvimento”, que contemplavam os diagnósticos de perturbação autística, síndrome de *Asperger*, síndrome de *Rett*, perturbação desintegrativa da infância, perturbação pervasiva do desenvolvimento sem outra especificação, bem como outras designações como autismo de *Kanner*, autismo de alto funcionamento e autismo atípico.^{2;3}

O Diagnóstico

Relativamente ao diagnóstico de PEA, os critérios de diagnóstico atualmente mais aceites universalmente são os do Manual de diagnóstico e estatística das doenças mentais – 5ª edição (DSM-5)², que se encontram esquematizados na Tabela I.

Duas características são essenciais para estabelecer o diagnóstico: défices persistentes na comunicação social e na interação em múltiplos contextos; e a existência de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Estas características devem estar presentes desde a infância precoce, limitando ou prejudicando o funcionamento diário. Podem no entanto não ser completamente evidentes até que as necessidades sociais excedam as competências que são limitadas. Para além do supracitado, os sintomas presentes não podem ser melhor explicados por uma perturbação do desenvolvimento intelectual ou atraso global de desenvolvimento, com os quais a PEA pode, contudo, coexistir.^{1;2;3;12}

Os sintomas costumam ser reconhecidos durante o segundo ano de vida. No entanto, situações mais graves podem evidenciar-se antes dos 12 meses, enquanto que se subtais, podem manifestar-se apenas após os 24 meses.^{11;3}

A complexidade do seu diagnóstico advém da existência de uma grande variedade de manifestações possíveis que dependem da gravidade da condição, das áreas cerebrais afetadas, do nível de desenvolvimento e da idade cronológica da criança.^{1;2;3} As manifestações cognitivas podem variar, desde crianças com perturbação do desenvolvimento intelectual, que pode ser grave, até crianças com um QI acima da média.^{13;11}

A importância do reconhecimento deste transtorno está relacionada com as potenciais melhorias que advém de intervenções de alta intensidade instituídas precocemente, nomeadamente a melhoria da comunicação, bem como de muitos outros sintomas característicos e muito limitadores associados ao distúrbio.³ Para além disso, nos casos em que a PEA ocorre no contexto de síndromes genéticas, pode ser oferecido aconselhamento genético aos progenitores.

Os diagnósticos têm maior validade quando são baseados na informação de várias fontes, nomeadamente as observações do clínico, a história do cuidador e/ou familiares e informações de educadores e professores.²

A PEA coexiste, em quase todos os casos, com outras perturbações do neurodesenvolvimento, nomeadamente com perturbações da comunicação, sobretudo ao nível da linguagem, perturbação de défice de atenção e hiperatividade, perturbação do desenvolvimento intelectual e perturbação do desenvolvimento da coordenação motora.¹¹ Em casos mais graves pode mesmo ocorrer ausência de linguagem e afeção grave do desenvolvimento intelectual.³

Etiopatogenia

Neste âmbito, muitos aspetos permanecem por esclarecer.^{14;7}

Em relação à etiologia da PEA, sabe-se que apenas 10 a 35% dos casos têm uma causa identificável.^{13;15} Nos casos em que a etiologia é conhecida, destacam-se os associados a síndromes genéticas, nomeadamente Esclerose Tuberosa, Síndrome do X-frágil, Síndrome de *Angelman*, Síndrome CHARGE, Síndrome de *Joubert* ou Síndrome de *Smith-Lemli-Opitz*.^{4;1;16}

O mecanismo patogénico mais aceite atualmente reside na interação entre genes suscetíveis e fatores ambientais específicos.^{4;1;6;13;15;17} Estes fatores, apesar de condição necessária, não são suficientes para produzir a perturbação, sendo a interação com a predisposição genética fundamental para o desenvolvimento da maioria da PEA.^{1;5} Têm sido identificadas alterações epigenéticas em cérebros de indivíduos com PEA^{18;19;16}, acreditando-se que estas tenham um papel essencial no desenvolvimento desta perturbação.^{4;1;6;13;15;17}

A exposição a certos fatores ambientais pode alterar a expressão de genes-chave em períodos críticos do desenvolvimento e formação embrionárias, afetando áreas cerebrais específicas, que

se associam com as manifestações clínicas características da PEA.⁶ Os gânglios da base, o hipocampo e os ventrículos laterais têm sido as áreas cerebrais descritas como mais frequentemente afetadas nas crianças autistas, propondo-se uma possível relação com uma maior suscetibilidade à hipóxia⁴ e consequente aumento da atividade dopaminérgica.⁵ Para além disto, há também evidência de um crescimento precoce e excessivo do cérebro nas crianças com PEA^{11;20}, bem como a existência de hipoconectividade entre as estruturas cerebrais.²¹

Múltiplos fatores ambientais têm sido descritos como influenciadores do desenvolvimento da PEA, atuando cada um deles num ou em vários períodos específicos do desenvolvimento (pré, peri e neonatal)^{5;22;23;24}. Para a maioria deles, contudo, ainda não está cabalmente estabelecida a sua influência. Serão descritos apenas aqueles que atualmente possuem uma associação robusta com a PEA.

A idade parental avançada, tanto materna como paterna, tem sido identificada como um fator de risco importante.^{5;22;24} As idades-chave variam consoante os estudos, no entanto, o limite mais consensual passa por idades superiores a 30 anos.⁴ Uma possível explicação para esta associação reside no surgimento de mutações espontâneas *de novo* na linha germinativa e de alterações na metilação do DNA, o que pode resultar em alterações epigenéticas na expressão dos genes de desenvolvimento neural e alterações no *imprinting* genómico do esperma.^{5;25;26}

O intervalo entre gestações também tem sido descrito como fator de risco para o surgimento de PEA, nomeadamente quando curto (<12 meses)^{27;28;29;30} e, ainda que com menor robustez, quando longo (>60-84 meses).^{27;28;29} O mecanismo que se encontra na base desta associação não está ainda esclarecido, podendo relacionar-se com o estado nutricional materno, inflamação, *stress* e outras características reprodutivas.¹⁶

No que concerne à saúde física materna, tem vindo a ser descrito em estudos recentes que a hospitalização materna por infeção durante a gravidez aumenta o risco de PEA.^{5;6;31;32;33} Apesar de alguns destes estudos apontarem um maior risco associado às infeções bacterianas e referirem o *timing* da infeção como um fator importante, a grande maioria dos estudos não particulariza agentes etiológicos nem momento da sua ocorrência como fator de risco.³² Sob o ponto de vista patofisiológico, estudos em animais demonstraram o desenvolvimento de fenótipos de tipo autístico na descendência de progenitoras com infeção durante a gravidez.³⁴

Outra condição física materna que tem sido associada ao desenvolvimento de patologias neuropsiquiátricas, como a PEA, é o hipotireoidismo.^{35;36} Sabe-se que as hormonas tiroideias maternas desempenham um papel importante no desenvolvimento cerebral fetal até ao segundo trimestre da gravidez (altura em que o feto começa a produzir as suas próprias

hormonas).³⁶ Deste modo, o hipotireoidismo materno não tratado provoca um desenvolvimento cerebral anormal e tem sido associado ao desenvolvimento de PEA.^{35;36}

Patologias maternas, como a diabetes gestacional e hipertensão, também estão associadas a um aumento do risco de PEA^{16;33}, pela sua relação com a inflamação crónica, hipóxia fetal, *stress* oxidativo e resistência à insulina, mecanismos importantes para a sua patogenia.^{37;38;39;40}

A nutrição materna tem já conhecida influência no desenvolvimento fetal, mas só recentemente foi associada ao desenvolvimento de PEA.¹⁶ Há evidência robusta de diminuição do risco de PEA com a suplementação materna com ácido fólico durante a gravidez^{41;42}, enquanto que a suspeita da associação com défices de ferro⁴³, vitamina A e D⁴⁴ ainda não está bem estabelecida.^{5;6}

Têm sido também relacionados com o desenvolvimento da PEA alguns dos fármacos teratogénicos, já globalmente reconhecidos como contraindicados na gravidez.^{5;16;22} Alguns exemplos desta relação são os broncodilatadores (especialmente os agonistas β_2)^{45;46} e alguns antiepiléticos, como o valproato de sódio.^{4;6;11;47;48;49} Apesar de não ser tão robusta, há alguma evidência desta associação relativamente aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs).⁵⁰

Os fatores de risco que influenciam tanto o período pré como o perinatal, nomeadamente a idade gestacional anormal^{33;51;52;53}, estados de hipóxia (anomalias na inserção do cordão umbilical, sofrimento fetal), nascimentos múltiplos, baixo peso ao nascimento e diminuição do aporte nutricional fetal, aumentam ainda mais o risco de desenvolvimento da PEA.^{5;6;23;54}

A vitamina D

A designação 'vitamina D' não diz respeito a uma molécula única, mas sim a um complexo de moléculas, com origem no 7-deidrocolesterol (7-DHC), que se relacionam através de uma cascata de reações. Este complexo engloba o metabolito ativo, os seus precursores, bem como os produtos da sua degradação, os quais ainda podem manter alguma atividade metabólica. Estas moléculas, associadas à proteína transportadora, ao recetor e às diversas enzimas que participam na cascata de reações de ativação e inativação, formam o denominado sistema endócrino da vitamina D, essencial para o bom funcionamento do organismo humano a vários níveis.⁵⁵ O metabolito ativo da vitamina D, é uma pró-hormona esteroide produzida fotoquimicamente na pele através do seu precursor, exercendo a sua função apenas quando interatua com o seu recetor (VDR). Está presente em mais de trinta e seis tecidos do organismo humano. A importância desta vitamina em termos de efeitos biológicos encontra-se diretamente relacionada com o seu metabolismo.^{56;55}

Para que este sistema possa exercer as suas funções, é necessária a existência dos seus precursores em níveis suficientes.⁵⁶ Na espécie humana, apenas 10 a 20% da vitamina D advém de fontes externas através da alimentação, sendo os restantes 80 a 90% sintetizados de forma endógena.⁵⁷ As principais fontes exógenas da vitamina D têm duas origens: a vitamina D2 ou ergosterol, de origem vegetal, presente nos cogumelos, e a vitamina D3 ou colecalciferol, de origem animal, presente em alguns peixes (por exemplo o salmão e o atum).⁵⁵ As vitaminas D2 e D3 parecem não ter atividade biológica intrínseca, sendo necessária a sua metabolização para que adquiram função autónoma.⁵⁶ Estas fontes exógenas, a certo ponto do metabolismo deste sistema, vão ser integradas com a produção endógena, culminando numa via final comum, a síntese do metabolito ativo, tal como esquematizado na [Figura 1](#).

A etapa inicial do processo de síntese endógena do metabolito ativo da vitamina D ocorre nas camadas basal e espinhosa da epiderme, onde a enzima 7-deidro-colesterol-redutase (DHCR7) converte o colesterol no precursor 7-DHC.^{56;55} A luz solar direta na pele, especificamente a radiação ultravioleta B (UVB), nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nm⁵⁵, ao ser absorvida pelo 7-DHC promove uma quebra fotolítica, originando uma nova molécula denominada pré-vitamina D3. Segue-se uma isomerização induzida pelo calor transformando-a em vitamina D3 (colecalciferol), uma molécula mais estável. A vitamina D3, tanto obtida endogenamente como exogenamente, passa a circular na corrente sanguínea acoplada à proteína de ligação à vitamina D (DBP). O mesmo processo ocorre com a vitamina D2 exógena, apresentando esta apenas um terço a metade da potência biológica.⁵⁵ Ao alcançarem o fígado, por ação da enzima CYP2R1, as moléculas de vitamina D2 e D3 são transformadas em 25- hidroxivitamina D (25(OH)D), sendo

esta a molécula do complexo de vitamina D que circula em maior concentração na corrente sanguínea.⁵⁶ Esta molécula, acoplada à DBP, é transportada para vários tecidos cujas células contêm a enzima CYP27B1, que é responsável pela fase final do metabolismo da vitamina D - produção da sua forma ativa (1,25(OH)₂D ou calcitriol). Apesar desta enzima estar presente em muitos outros tecidos, entre eles as células da próstata, mama, cólon, células do sistema imune, células beta-pancreáticas, paratiroides, placenta, cérebro, células endoteliais e queratinócitos, é no rim, nomeadamente nas células dos túbulos renais proximais, que exerce a sua função de forma mais significativa. Esta presença em múltiplos tecidos demonstra, por si só, a elevada importância e multifunção da vitamina D.⁵⁵

Efeitos biológicos

Para a vitamina D exercer os seus efeitos biológicos, o seu sistema endócrino é alvo de um controlo apertado por parte de diversos fatores cujo objetivo final é regular a concentração sanguínea de 1,25(OH)₂D. Estes fatores incluem, para além da própria concentração desta molécula, a hormona paratiroide (PTH), o fator de crescimento fetal 23 (IGF23) e as concentrações sanguíneas de cálcio e fosfato.⁵⁶ A relação entre a vitamina D e os restantes fatores reguladores é feita essencialmente através do metabolismo do cálcio.

A principal função da vitamina D está centrada na regulação do metabolismo do cálcio e da homeostasia óssea, em associação à PTH.^{55;8;9;58} Perante uma diminuição dos níveis séricos de cálcio e fosfato, é induzida a secreção de PTH pelas paratiroides, com consequente indução da ativação do calcitriol. Este, por si só, é responsável pela estimulação da absorção intestinal do cálcio e fosfato e, em conjunto com a PTH, pela estimulação da reabsorção óssea e pela indução da reabsorção de cálcio nos túbulos distais do rim. É deste modo que os níveis séricos de cálcio e fosfato são regulados.^{55;9;58}

Para além da função principal supramencionada, a vitamina D exerce uma grande variedade de outras ações, estando o seu défice a ser associado a inúmeras patologias, tanto agudas como crónicas.^{8;9} Este é contudo, um campo atualmente em enorme desenvolvimento, pelo que serão descritas as associações melhor esclarecidas até à data.

Vários estudos têm vindo a demonstrar o efeito da vitamina D na saúde cardiovascular, nomeadamente no controlo da hipertensão, da função endotelial, da diminuição da calcificação vascular. Tem também sido amplamente descrita a sua influência no metabolismo dos lípidos.^{55;8;59}

Na pele, onde se inicia o metabolismo do sistema da vitamina D, existem vários recetores capazes de responder à sua forma ativa, levando à inibição da proliferação e à estimulação da

diferenciação celular, bem como à formação da barreira permeável da pele, promovendo a imunidade inata e a regulação do ciclo piloso.⁶⁰

Tem sido evidenciada a presença do VDR nas células do sistema imune, nomeadamente em células apresentadoras de antigénios, macrófagos e células B e T, pelo que também estas serão alvos da ação da vitamina D. Como resultado ocorre inibição da proliferação e apoptose das células B ativadas e da diferenciação destas células em plasmócitos e células de memória. Ao nível dos linfócitos T, a vitamina D modula a sua proliferação e função. Por este motivo, tem sido crescentemente investigado o papel da vitamina D na patogénese das doenças auto-imunes.^{55;61;62}

Adicionalmente, foi estabelecida uma relação entre a vitamina D e a diabetes tipo 1, cujo défice leva ao aumento da gravidade da doença. Por outro lado, a sua suplementação melhora a secreção de insulina, a sensibilidade periférica à mesma e os níveis de hemoglobina glicada.^{8;62}

A nível cerebral, para além da comprovada existência dos VDR em diversas áreas (cerebelo, tálamo, hipotálamo e hipocampo), tanto ao nível das células neuronais como não neuronais, também se verificou a capacidade de transposição da barreira hematoencefálica pela vitamina D. A conjugação destes dois fatores permite que esta vitamina influencie a proliferação e diferenciação das células estaminais cerebrais⁶³, sendo essencial durante o período de desenvolvimento embrionário: níveis baixos de vitamina D resultam em cérebros menos diferenciados. *Deluca et al*, em 2013, demonstraram que a vitamina D também desempenha funções no cérebro do adulto, através de mecanismos de neurotropismo, neurotransmissão, neuroprotecção e neuroplasticidade.⁶⁴ Demonstrou-se ainda que o seu défice também influencia o comportamento dos indivíduos, estando relacionado com o desenvolvimento de patologia neuropsiquiátrica, como por exemplo a esquizofrenia.^{10;8;65;66}

A vitamina D também tem sido relacionada com algumas doenças pulmonares. Níveis reduzidos desta vitamina foram encontrados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica, sugerindo a sua associação com a diminuição da função pulmonar. Por outro lado, em doentes asmáticos, níveis altos desta vitamina têm sido associados a melhor função pulmonar, menor hiper-reatividade brônquica e melhor resposta à terapêutica com corticóides.⁶⁷

Relativamente à musculatura esquelética, para além da homeostasia do cálcio, sabe-se que a vitamina D também influencia a proliferação e a diferenciação celular, o tamanho das fibras musculares, bem como a mobilização do ácido araquidónico. O défice desta vitamina foi associado à diminuição da força muscular, capacidade de exercício e função muscular, principalmente quando os níveis séricos são inferiores a 16 ng/ml.⁹

O metabolismo da vitamina D está ainda relacionado com a oncogénese. Alguns estudos sugerem o aumento de 50% no risco de desenvolvimento de cancro do cólon, próstata e mama

em indivíduos com déficit desta vitamina. Apesar de ter sido demonstrada a participação da vitamina D em vários mecanismos celulares, como a regulação da apoptose e a diferenciação e inibição da angiogênese, ainda não se conhecem com clareza os mecanismos relacionados com a oncogênese.^{55;8;68;67}

A vitamina D parece ainda ter relação com a fertilidade feminina e masculina. Em relação à fertilidade masculina, pensa-se que a 1,25(OH)₂D aumenta a produção de testosterona pela indução da LH, tanto nas células de *Leydig* maduras como imaturas. No entanto, os resultados ainda não são completamente conclusivos.^{8;69} De igual forma, estudos sobre a influência da vitamina D na fertilidade feminina afirmam que a 1,25(OH)₂D estimula a produção ovárica de progesterona, estrogênio e estradiol, para além de regular a expressão da hormona anti-mülleriana nas células granulosas.⁸

Por último, no âmbito da obstetrícia e ginecologia, o déficit de vitamina D tem sido associado ao surgimento de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, vaginose bacteriana e a aumento da incidência de partos por cesariana.^{70;71;72}

O déficit de vitamina D

A leitura do capítulo anterior releva a importância da manutenção das concentrações de vitamina D em níveis adequados. Tem sido consensual a determinação dos níveis séricos de 25(OH)D como a melhor forma de quantificar os níveis de vitamina D, atendendo a que o calcitriol se encontra em equilíbrio dinâmico com as reservas de 25(OH)D. É contudo um tema ainda algo controverso na comunidade científica.^{56;73} Na [tabela II](#) encontram-se esquematizados os valores considerados de referência de ingestão diária e de ingestão máxima tolerável de vitamina D em diferentes idades.^{73;74}

O *Institute of Medicine* (IOM) nos Estados Unidos definiu limites a partir dos quais se considera níveis de vitamina D suficientes, deficitários ou tóxicos. Assim, considera que valores superiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) representam um estado de suficiência; valores entre 12 e 20 ng/mL (30-50 nmol/L) um estado de insuficiência; valores entre 5 e 12 ng/mL (12-30 nmol/L) um estado de déficit; e valores menores do que 5 ng/mL (12 nmol/L) um estado de déficit severo.^{73;74} Estes valores de referência são também válidos nas mulheres grávidas.^{75;76}

Atualmente, o déficit de vitamina D tem sido considerado um problema de saúde pública, evidenciando-se como fator de risco para o desenvolvimento de várias patologias, tal como mencionado no capítulo anterior.⁶⁶

A diminuição da sua produção endógena, decorrente de uma menor absorção cutânea de radiação UVB, parece ser a principal causa subjacente ao déficit de vitamina D.^{73;77} Apesar da

ingestão insuficiente de alimentos ricos neste micronutriente também influenciar negativamente as suas concentrações séricas, a escassez de fontes exógenas torna difícil a sua ingestão adequada, delegando a sua principal obtenção para a exposição solar.⁷³ Vários fatores influenciam a quantidade de radiação solar que atinge a pele, como o uso de protetor solar (reduz em 95% a síntese de vitamina D)^{57;77}, o envelhecimento da pele e a idade avançada (diminui a disponibilidade de 7-deidrocolesterol), a ocorrência de queimadura, a poluição atmosférica, e a hora do dia em que ocorre a exposição solar.⁷³ Adicionalmente, a raça e a quantidade de melanina presente na pele influenciam a absorção de radiação solar, através da competição da melanina pelos mesmos comprimentos de onda da radiação UVB necessários ao início do metabolismo da vitamina D. Deste modo, um indivíduo de raça negra necessita de três a cinco vezes mais exposição solar para sintetizar a mesma quantidade de vitamina D que um indivíduo caucasiano.^{57;77}

Por último, a obesidade também influencia os níveis de vitamina D: por ser uma vitamina lipossolúvel fica sequestrada na gordura corporal e portanto indisponível para exercer as suas funções.⁷³

A relação do déficit de vitamina D com a PEA

Dada a crescente relevância que a PEA tem assumido nas últimas décadas, uma parte importante da investigação científica neste âmbito tem incidido sobre a sua etiopatogenia.⁷⁸ Especificamente, em virtude do envolvimento da vitamina D no desenvolvimento e funcionamento cerebrais, esta relação tem sido amplamente estudada, nomeadamente com foco entre o déficit de vitamina D gestacional, neonatal e pós-neonatal e o desenvolvimento e a gravidade da PEA.⁷⁸ Nas [Tabelas III e IV](#) estão sumariadas as principais investigações em relação a este tema.

Período pré-natal:

Durante a vida fetal, a formação dos tecidos e órgãos passa por vários períodos críticos de desenvolvimento, períodos esses que coincidem com as fases de maior e mais rápida divisão celular. É ao longo destes períodos que ocorre a interação gene-ambiente que vai determinar a adaptação fetal às eventuais mudanças do meio, sejam elas estímulos ou noxas. Deste modo, está descrito que qualquer mudança ambiental ou nutricional que ocorra durante estes períodos críticos pode influenciar o crescimento e desenvolvimento fetais no que diz respeito às suas funções fisiológicas.^{73;79} Estas alterações, quando são permanentes, podem modificar os padrões de expressão de genes com influência sobre fenótipos e funções específicas.⁸⁰ Sabemos que quanto mais precoces forem estas modificações, maior o potencial para que surjam alterações epigenéticas com subsequente correspondência fenotípica.⁴⁰

Ao longo das últimas décadas tem sido estudada a influência do estado nutricional das grávidas no desenvolvimento da patologia neurodesenvolvimental.⁷⁵ Dado que as grávidas são um grupo de risco para déficit de vitamina D, assumindo neste grupo uma prevalência de 20 e os 40%⁷³, esta relação tem sido especialmente estudada.

O déficit de vitamina D materno durante o período pré-natal é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de carência de vitamina D nos recém-nascidos e pequenos lactentes, uma vez que nas primeiras seis a oito semanas de vida os níveis desta vitamina dependem da quantidade que foi transferida através da placenta. Esta relação é linear, sabendo-se que os níveis de 25(OH)D do recém-nascido correspondem a 60 a 80% dos níveis maternos.⁸¹ A partir da oitava semana os níveis de vitamina D deixam de decorrer dos níveis séricos maternos, passando a depender sobretudo da produção endógena do próprio. Durante este período, para além de uma alimentação muito limitada, o que torna difícil a sua obtenção pelas fontes exógenas, existe ainda a recomendação para uma exposição solar limitada, o que

simultaneamente dificulta a sua obtenção endógena.⁷³ Percebe-se, assim, o motivo da recomendação da suplementação dos lactentes até aos 12 meses.

Apesar de escassos, os estudos relativos aos níveis de vitamina D na grávida permitem-nos retirar algumas conclusões interessantes. Entre as múltiplas variáveis avaliadas, a maioria dos estudos incide sobre as concentrações séricas durante a gravidez e a utilização da suplementação durante este período.

Relativamente aos estudos com foco na variação dos níveis séricos, parece haver uma relação positiva entre níveis baixos de vitamina D na grávida e o surgimento de PEA nos seus descendentes.^{82;83;84} *Vinkhuyzen et al.* realizaram um estudo de base populacional desde a vida fetal até à vida adulta, que procurava identificar os fatores genéticos e ambientais capazes de influenciar os *outcomes* da saúde materna e infantil. Neste estudo, com um total de 4229 crianças envolvidas, 16% das mães e 36% das crianças apresentavam défice de vitamina D, sendo que os níveis no cordão umbilical eram substancialmente mais baixos do que os do sangue materno. Os resultados apontavam para uma associação inversa entre os níveis séricos de vitamina D no sangue do cordão umbilical e a pontuação na *Social Responsiveness Scale* (SRS). Esta escala permite avaliar a capacidade de interação social das crianças entre os 4 e os 18 anos, relacionando-se uma pontuação mais elevada com menor capacidade de interação social e, conseqüentemente, PEA. Isto sugere que crianças expostas a níveis persistentemente baixos de vitamina D, desde a gestação até ao nascimento, têm maior risco de desenvolver autismo.⁸² Para além do supracitado, *Magnusson et al.*, relacionaram o nível do défice materno de vitamina D com a gravidade da PEA, estando níveis mais baixos associados a formas de PEA mais graves, com défice intelectual marcado.⁸³

Fernell et al., realizaram um estudo com 58 pares de irmãos, no qual um deles tinha a perturbação e o outro não (grupo controlo), permitindo inferir relativamente às influências genética e ambiental. As crianças com PEA demonstraram ter níveis substancialmente mais baixos de vitamina D, quando comparadas com o grupo controlo, independentemente da etnia, nível de QI e ordem de nascimento. Neste estudo, os autores salientam três achados diferentes e independentes apontando para um papel importante do défice de vitamina D no desenvolvimento de PEA: 1) aumento do risco de PEA em populações de emigrantes, especialmente de pele escura e de culturas onde a exposição corporal feminina está limitada; 2) níveis mais baixos de vitamina D em crianças que posteriormente desenvolveram PEA, bem como em crianças e adultos com PEA; 3) associação entre o nascimento em meses de inverno e a PEA.⁸⁴

Perante os resultados obtidos nos estudos supracitados, há uma questão bastante pertinente que se levanta: será que a suplementação sistemática das mulheres grávidas com vitamina D

diminuiria o risco de desenvolvimento de PEA na descendência? Os estudos têm favorecido esta hipótese mas a força da evidência ainda é escassa.^{82;85;86} *Stubbs et al.*⁸⁵, numa amostra de 20 indivíduos, evidenciam que a suplementação das grávidas pode ter um efeito benéfico tanto na incidência de PEA, como na gravidade dos défices (interações sociais, estereotípias, comportamento emocional e memória) quando esta ocorre.⁸⁵

Um outro objeto de análise destes estudos tem sido os níveis de exposição solar aos quais as grávidas estão sujeitas e as suas implicações futuras na descendência. Aqui foi encontrada uma associação positiva entre níveis baixos de exposição solar e insuficiência ou défice de vitamina D e, conseqüentemente, maior probabilidade de descendência com PEA.^{87;88}

Por último, há ainda estudos que avaliaram a relação dos polimorfismos do VDR na grávida com o surgimento de PEA na sua prole, bem como a relação entre a gravidade do défice de vitamina D materno e a gravidade da PEA, no entanto sem resultados conclusivos. Estas duas associações carecem ainda de maior investigação, já que os estudos até à data efetuados não apresentam resultados suficientemente robustos.^{44;89;90}

Período pós-natal:

Eyles et al. e *Harms et al.* realçaram a presença dos principais metabolitos da vitamina D (25(OH)D e 1,25(OH)2D) no líquido cefalorraquidiano e a presença das suas enzimas de conversão no tecido cerebral, com expressão marcada na substância negra, núcleo supraóptico e paraventricular do hipotálamo, como evidência da importância da vitamina D ao nível do desenvolvimento cerebral. Estes factos sustentam a teoria da existência de produção e de regulação independente desta vitamina a nível cerebral.^{10;66}

Uma possível explicação para indivíduos com défice de vitamina D desenvolverem PEA baseia-se no facto dos VDR se encontrarem em zonas cerebrais especificamente implicadas em funções como a aprendizagem, a memória e as funções cognitivas: hipocampo, córtex e sistema límbico. Da mesma forma, a sua presença nos tratos olfativo, visual e auditivo, demonstram que esta vitamina também possui funções ao nível do sistema somatossensorial. Em suma, o défice de vitamina D influenciará negativamente o desenvolvimento destas funções, podendo estar na origem da clínica característica da PEA.^{63;64}

A maioria das investigações realizadas em crianças com o diagnóstico de PEA demonstram existir uma relação positiva entre níveis baixos de vitamina D e o desenvolvimento da patologia. Nos diversos estudos efetuados as variáveis mais estudadas foram os níveis séricos de vitamina D^{88;84;78-91;92} e a influência da sua suplementação nos sintomas de PEA^{85;93;94;95;96;97;98-99}.

Relativamente aos níveis séricos de vitamina D nas crianças com diagnóstico de PEA, a evidência científica demonstra uma associação positiva robusta. *Altun et al.* encontraram uma relação entre níveis baixos de vitamina D e dos seus VDR nos indivíduos com diagnóstico de PEA, que não foi encontrada nos indivíduos do grupo de controlo. Neste estudo, para evitar possíveis alterações sazonais, as amostras sanguíneas foram obtidas entre os meses de março e setembro a todos os participantes.⁷⁸ É, No entanto, importante salientar que as crianças com PEA têm frequentemente comportamentos alimentares repetitivos e restritivos, para além de uma vida mais sedentária com menos atividades ao ar livre, o que lhes confere desde logo fatores de risco para a existência de níveis inferiores de vitamina D.^{78;100} Desta forma, existem diversos mecanismos possivelmente subjacentes à relação entre o défice de vitamina D e PEA, cuja importância relativa está ainda mal estabelecida. Sabe-se apenas que este défice condiciona alterações a nível cerebral que estão relacionadas tanto com o aparecimento da perturbação como com a sua gravidade.^{78;93;94;101}

Guo et al. aplicaram várias escalas de avaliação neurodesenvolvimental a crianças com e sem o diagnóstico de PEA. Avaliaram ainda os níveis séricos de vitamina D e A em ambos os grupos, tendo sido observada uma associação positiva entre o défice da primeira e a sintomatologia da PEA. Este estudo sugeriu ainda que a deficiência de ambas as vitaminas está relacionada com a expressão mais marcada da doença.¹⁰⁰ Contrariamente a estes dados, num estudo *cohort* realizado em 89 crianças do sexo masculino, nas quais foram avaliados os níveis séricos de vitamina D, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos com diagnóstico de PEA e o grupo controlo.⁹¹

Perante as conclusões dos estudos, impõe-se de novo a questão do benefício da suplementação de indivíduos com PEA.

Altun et al., *Saad et al.* e *Freng et al.* incluíram nos seus estudos a avaliação da suplementação de vitamina D em crianças com PEA.^{78;94;95} Através do recurso a escalas de avaliação sintomática, concluíram que a suplementação destas crianças tem benefícios ao nível dos comportamentos restritivos e repetitivos que lhes são característicos, melhorando ainda a sua hiperatividade e linguagem recetiva.⁷⁸ Para além do supracitado, estes estudos, através da *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), que permite avaliar a gravidade do autismo, entrando em consideração com as suas manifestações, demonstraram também uma melhoria significativa dos comportamentos aberrantes, estereotípias, contacto visual e atenção destas crianças.⁹⁴

Azzam et al. realizaram um estudo caso-controlo prospetivo durante 6 meses em crianças com PEA, tendo sido distribuídas aleatoriamente em dois grupos distintos: as do grupo 1 receberam uma dose diária oral de vitamina D e as do grupo 2 não receberam suplemento. Os sintomas da PEA foram avaliados antes da suplementação e após a mesma, bem como os níveis séricos de

vitamina D. Nenhum dos participantes tinha tomado suplementação com vitamina D nos dois meses anteriores ao estudo. Os resultados demonstram uma melhoria significativa dos níveis séricos de vitamina D no grupo suplementado. No entanto, ambos os grupos demonstraram uma melhoria nos resultados obtidos nas várias escalas aplicadas para avaliação da sintomatologia relacionada com a perturbação, sem diferenças estatisticamente significativas.¹⁰²

Como conclusão, apesar dos benefícios verificados no *status* de 25(OH)D com a suplementação oral de vitamina D, são necessários mais estudos para compreender as vantagens na melhoria sintomática.^{102;103} Para além disto, apesar da facilidade de acesso e segurança da suplementação com vitamina D, podendo ter efeitos benéficos significativos nos indivíduos com PEA, permanecem inconclusivos os estudos relativos às estratégias ótimas de suplementação nestes indivíduos, nomeadamente em termos de dosagem e posologia, sendo necessária mais investigação a esse nível.^{78;94;95;102;103} Em suma, os resultados existentes até à data não permitem afirmar que a suplementação diminua a prevalência ou a gravidade de PEA.^{85;100;93;94;95;96;97;98;99}

Por último, vários estudos apontam para uma relação entre polimorfismos do gene VDR e baixos níveis do VDR com o surgimento da PEA.^{78;104;105} Esta relação poderá ter por base o mecanismo biológico de funcionamento da vitamina D e o facto do seu recetor estar presente em vários tecidos, inclusive no cérebro, com uma função bem estabelecida ao nível do neurodesenvolvimento, como anteriormente mencionado. Deste modo, qualquer alteração ao nível do VDR impede a ligação da vitamina D e, conseqüentemente, o desempenho da sua função.^{78;90} Levanta-se, portanto, a hipótese de que uma variação do VDR, quantitativa ou qualitativa, possa contribuir para génese da PEA, independentemente dos níveis séricos da vitamina.^{78;104;105} Apesar disto, alguns estudos não encontraram relação estatisticamente significativa entre polimorfismos do VDR e a ocorrência de PEA.^{106;107} Perante resultados tão inconsistentes torna-se necessário que esta relação seja mais estudada.

Conclusão

Desde as primeiras descrições da Perturbação do Espectro do Autismo que vários esforços têm sido realizados pela comunidade científica, em diversas áreas, para que seja possível compreender os mecanismos fisiopatológicos que estão na sua base. Apesar disso, a etiologia exata da PEA permanece por compreender, sendo certo que tem uma etiologia multifatorial com uma interação epigenética entre fatores de risco ambientais e uma suscetibilidade genética.

A vitamina D tem um já conhecido papel essencial no desenvolvimento e funcionamento cerebral, estando largamente implicada no desenvolvimento de estruturas cerebrais responsáveis pelas funções superiores, como é o caso da linguagem e da memória. O seu défice, conseqüentemente, relaciona-se com um desenvolvimento cerebral anormal, tendo sido associado a patologias neurodesenvolvimentais como a PEA.

Apesar de muitos estudos terem sido realizados na tentativa de claramente definir a relação entre o défice de vitamina D e o surgimento de PEA, ainda há muitas questões por responder. Parece existir uma relação entre níveis baixos de vitamina D, tanto maternos durante a gestação como nos recém-nascidos, e o surgimento de PEA. O mecanismo desta relação bem como os benefícios da suplementação permanecem, contudo, por esclarecer. É necessária a realização de mais estudos com amostras de maior dimensão para que conclusões estatisticamente significativas sejam obtidas. A importância destas conclusões, caso sejam verificadas, passa pela oportunidade de no futuro minorarmos a gravidade das manifestações clínicas dos doentes com PEA, ou, idealmente, em alguns casos, de prevenir a ocorrência desta patologia.

Referências Bibliográficas

1. Gentile, Ivan; Zappulo, Emanuela; Militerni, Roberto; Pascotto, Antonio; Borgia, Guglielmo; Bravaccio, C. Etiopathogenesis of autism spectrum disorders: Fitting the pieces of the puzzle together. *Med. Hypotheses* **81**, 26–35 (2013).
2. American Psychiatric Association & Association, A. P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
3. Soto, T., Kiss, I. V. Y. G. & Carter, A. S. Spectrum Disorder in Early Childhood : Application. *Infant Ment Heal.* **37**, 486–497 (2018).
4. Marilyn Augustyn, M. Doc1.pdf. *Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis* (2019). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-term>.
5. Karimi, P., Kamali, E., Mousavi, S. M. & Karahmadi, M. Environmental factors influencing the risk of autism. *J. Res. Med. Sci.* **22**, 27 (2017).
6. Modabbernia, A., Velthorst, E. & Reichenberg, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol. Autism* **8**, 1–16 (2017).
7. Lyall, K. *et al.* The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Ssrn* **38**, 81–102 (2017).
8. Muscogiuri, G. *et al.* Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch. Toxicol.* **91**, 97–107 (2017).
9. Wayhs, M. C. Vitamina D – ações além do metabolismo do cálcio. *Rev. Med. Minas Gerais* **21**, 1–144 (2011).
10. Eyles, D., Burne, T. & Mcgrath, J. Vitamin D in fetal brain development. *Semin. Cell Dev. Biol.* **22**, 629–636 (2011).
11. Marilyn Augustyn, MDL Erik von Hahn, M. Autism spectrum disorder: Clinical features. Available at: https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-clinical-features?search=autism&topicRef=628&source=see_link.
12. Marilyn Augustyn, MDL Erik von Hahn, M. Autism spectrum disorder: Evaluation and diagnosis. 1–39 (2014). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-evaluation-and-diagnosis>.
13. Currenti, S. A. Understanding and determining the etiology of autism. *Cell. Mol. Neurobiol.* **30**, 161–171 (2010).
14. Rossignol, D. A. & Frye, R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: A

- systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* **17**, 290–314 (2012).
15. Gillberg, C. *et al.* The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: A hypothesis paper. *Autism Res.* **10**, 1022–1044 (2017).
 16. Xu, L. M. *et al.* Autism KB: An evidence-based knowledgebase of autism genetics. *Nucleic Acids Res.* **40**, 1016–1022 (2012).
 17. Bruckner, I. Autism Spectrum Disorders and Epigenetics. *Stud. Cercet. Med. Interna* **7**, 397–405 (2010).
 18. Ladd-Acosta, C. *et al.* Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol. Psychiatry* **19**, 862–871 (2014).
 19. Shulha HP1, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, Lin CL, Guo Y, Lessard A, Akbarian S, W. Z. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. *Arch Gen Psychiatry* **69**, 24–314 (2012).
 20. Sacco, R., Gabriele, S. & Persico, A. M. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res. - Neuroimaging* **234**, 239–251 (2015).
 21. A Di Martino, C-G Yan, Q Li, E Denio, F X Castellanos, K Alaerts, J S Anderson, M Assaf, S Y Bookheimer, M Dapretto, B Deen, S Delmonte, I Dinstein, B Ertl-Wagner, D A Fair, L Gallagher, D P Kennedy, C L Keown, C Keysers, J E Lainhart, C Lord, B Luna, V M, S. H. M. and M. P. M. *et al.* The Autism Brain Imaging Data Exchange: Towards Large-Scale Evaluation of the Intrinsic Brain Architecture in Autism. *Mol. Psychiatry* **19**, 659–667 (2014).
 22. Gardener, H., Buka, S. L. & Spiegelman, D. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **195**, 7–14 (2009).
 23. Gardener, H., Spiegelman, D. & Buka, S. L. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics* **128**, 344–355 (2011).
 24. Guinchat V1, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, C. D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obs. Gynecol Scand.* **91**, 287–300 (2012).
 25. Hultman, C. M., Sandin, S., Levine, S. Z., Lichtenstein, P. & Reichenberg, A. Advancing paternal age and risk of autism: New evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol. Psychiatry* **16**, 1203–1212 (2011).
 26. Panzironi, P.E., Barbieri, P. Parental Age and Autism Spectrum Disorders. *HHS Public Access* **13**, 143–150 (2012).
 27. Durkin, M. S., DuBois, L. A. & Maenner, M. J. Inter-Pregnancy Intervals and the Risk of Autism Spectrum Disorder: Results of a Population-Based Study. *J. Autism Dev. Disord.* **45**, 2056–2066 (2015).

28. Gris, D. Increased Risk of Autism Spectrum Disorders at Short and Long Interpregnancy Intervals in Finland. *Public Access NIH Public Access* **185**, 974–981 (2013).
29. Zerbo, O., Yoshida, C., Gunderson, E. P., Dorward, K. & Croen, L. A. Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* **136**, 651–657 (2015).
30. Dodds L1, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, B. S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord* **41**, 891–902 (2011).
31. Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L. & Ergaz, Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod. Toxicol.* **56**, 155–169 (2015).
32. Lee BK1, Magnusson C2, Gardner RM3, Blomström Å2, Newschaffer CJ4, Burstyn I5, Karlsson H6, D. C. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Brain Behav Immun* **44**, 5–100 (2014).
33. Faa, G. *et al.* Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res. Part C - Embryo Today Rev.* **108**, 207–223 (2016).
34. Kim, V., Hoeffler, C. A., Littman, D. R. & Huh, J. R. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autismlike phenotypes in offspring. *Science (80-.).* **351**, 933–939 (2016).
35. James McPartland, Ph.D. and Fred R. Volkmar, M. D. Autism and related disorders. *HHS Public Access* **106**, 1228–1236 (202AD).
36. Andersen, S. L., Olsen, J. & Laurberg, P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **83**, 751–758 (2015).
37. Krakowiak, P. *et al.* Maternal Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *Pediatrics* **129**, e1121–e1128 (2012).
38. Caruso, D. *et al.* The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics* **137**, e20152206–e20152206 (2016).
39. Li YM1, , Ou JJ, Liu L, Zhang D, Zhao JP, T. S. Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *J Autism Dev. Disord.* **46**, 95–102 (2016).
40. McMillen, I. C. *et al.* Developmental origins of adult health and disease: The role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **102**, 82–89 (2008).
41. Gris, D. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Public Access NIH Public Access* **185**, 974–981 (2013).
42. Berry, R. J. Maternal prenatal folic acid supplementation is associated with a reduction in development of autistic disorder. *HHS Public Access* **163**, 303–304 (2015).
43. Schmidt, R. J., Tancredi, D. J., Krakowiak, P., Hansen, R. L. & Ozonoff, S. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Epidemiol.* **180**, 890–

- 900 (2014).
44. Whitehouse, A. J. O. *et al.* Maternal vitamin D levels and the autism phenotype among offspring. *J. Autism Dev. Disord.* **43**, 1495–1504 (2013).
 45. Croen, L. A. *et al.* Prenatal exposure to β 2-adrenergic receptor agonists and risk of autism spectrum disorders. *J. Neurodev. Disord.* **3**, 307–315 (2011).
 46. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, M. E. In utero Exposure to β -2-Adrenergic Receptor Agonist Drugs and Risk for Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* **137**, (2016).
 47. Narita, M. *et al.* Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. *Neurosci. Res.* **66**, 2–6 (2010).
 48. Ornoy, A. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod. Toxicol.* **28**, 1–10 (2009).
 49. Bromley, R. L. *et al.* The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **84**, 637–643 (2013).
 50. Mezzacappa, A. *et al.* Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **171**, 555–563 (2017).
 51. Abel KM1, Dalman C, Svensson AC, Susser E, Dal H, Idring S, Webb RT, Rai D, M. C. Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* **170**, 391–8 (2013).
 52. Kuzniewicz, M. W. *et al.* Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J. Pediatr.* **164**, 20–25 (2014).
 53. Leavey A1, Zwaigenbaum L, Heavner K, B. I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *J Pediatr. Neurosci* **162**, 361–8 (2013).
 54. Zhang, X. *et al.* Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J. Autism Dev. Disord.* **40**, 1311–1321 (2010).
 55. Castro, L. C. G. de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **55**, 566–575 (2011).
 56. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* **88**, 491s–499s (2008).
 57. Holick, M. F. Vitamin D: A D-Lightful health perspective. *Nutr. Rev.* **66**, 94–182 (2008).
 58. Dirks-Naylor, A. J. & Lennon-Edwards, S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **125**, 159–168 (2011).
 59. Zittermann, A. *et al.* Daily Supplementation with 4000 IU Vitamin D3 for Three Years Does

- Not Modify Cardiovascular Risk Markers in Patients with Advanced Heart Failure: The Effect of Vitamin D on Mortality in Heart Failure Trial. *Ann. Nutr. Metab.* **74**, 62–68 (2018).
60. Tang, S. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Guangxue Jishu/Optical Tech.* **347**, 80–89 (2011).
 61. Czaja, A. J. & Montano-Loza, A. J. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 59–61 (2018). doi:10.1007/s10620-018-5351-6
 62. Rak, K., Bronkowska, M., Rak, K. & Bronkowska, M. Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus—A Narrative Review. *Molecules* **24**, 53 (2018).
 63. Cui, X., Gooch, H., Petty, A., McGrath, J. J. & Eyles, D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* **453**, 131–143 (2017).
 64. Deluca, G. C., Kimball, S. M., Kolasinski, J., Ramagopalan, S. V. & Ebers, G. C. Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **39**, 458–484 (2013).
 65. Eyles, D. W., Burne, T. H. J. & McGrath, J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front. Neuroendocrinol.* **34**, 47–64 (2013).
 66. Harms, L. R., Burne, T. H. J., Eyles, D. W. & McGrath, J. J. Vitamin D and the brain. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **25**, 657–669 (2011).
 67. Herr, C. *et al.* The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir. Res.* **12**, 1–9 (2011).
 68. Jiang, X. *et al.* Circulating vitamin D concentrations and risk of breast and prostate cancer: a Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.* 1–9 (2018). doi:10.1093/ije/dyy284
 69. Hammoud, A. O. *et al.* Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J. Androl.* **14**, 855–859 (2012).
 70. Hollis, B. W. & Wagner, C. L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol. Cell. Endocrinol.* **453**, 113–130 (2017).
 71. Lapillonne, A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med. Hypotheses* **74**, 71–75 (2010).
 72. Dror, D. K. & Allen, L. H. Vitamin D inadequacy in pregnancy: Biology, outcomes, and interventions. *Nutr. Rev.* **68**, 465–477 (2010).
 73. Urrutia-Pereira, M. & Solé, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre

- o feto, o recém-nascido e na infância. *Rev. Paul. Pediatr.* **33**, 104–113 (2015).
74. Ross, A. C. *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 53–58 (2011).
 75. Pet, M. A. & Brouwer-Brolsma, E. M. The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a Systematic Review. *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.* **7**, 665–678 (2016).
 76. Shin, J. S., Choi, M. Y., Longtine, M. S. & Nelson, D. M. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* **31**, 1027–1034 (2010).
 77. Hagenau, T. *et al.* Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos. Int.* **20**, 133–140 (2009).
 78. Altun, H., Kurutaş, E. B., Şahin, N., Göngör, O. & Findikli, E. The levels of Vitamin D, Vitamin D receptor, homocysteine and complex B Vitamin in children with autism spectrum disorders. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **16**, 383–390 (2018).
 79. Jang, H. & Serra, C. Nutrition, Epigenetics, and Diseases. *Clin. Nutr. Res.* **3**, 1–8 (2014).
 80. Amarasekera, M., Prescott, S. L. & Palmer, D. J. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: The role of Epigenetics. *Asian Pacific J. Allergy Immunol.* **31**, 175–182 (2013).
 81. Dawodu, A. & Wagner, C. L. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide — a paradigm shift. *Paediatr. Int. Child Health* **32**, 3–13 (2012).
 82. Vinkhuyzen, A. A. E. *et al.* Gestational Vitamin D deficiency and autism-related traits: The Generation R Study. *Mol. Psychiatry* **23**, 240–246 (2018).
 83. Magnusson, C. *et al.* Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: population-based study. *Br. J. Psychiatry Open* **2**, 170–172 (2016).
 84. Fernell, E. *et al.* Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: A sibling control study. *Mol. Autism* **6**, 1–9 (2015).
 85. Stubbs, G., Henley, K. & Green, J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Med. Hypotheses* **88**, 74–78 (2016).
 86. Vuillermot, S., Luan, W., Meyer, U. & Eyles, D. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Mol. Autism* **8**, 1–13 (2017).
 87. Grant, W. B. & Soles, C. M. Epidemiologic evidence for supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol.* **1**, 223–228 (2009).

88. Grant, W. B. & Cannell, J. J. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: An ecological study. *Dermatoendocrinol.* **5**, 159–164 (2013).
89. Schmidt, R. J. *et al.* Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study. *Early Hum. Dev.* **91**, 483–489 (2015).
90. Coşkun, S., Şimşek, Ş., Camkurt, M. A., Çim, A. & Çelik, S. B. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder. *Gene* **588**, 109–114 (2016).
91. Molloy, C. A., Kalkwarf, H. J., Manning-Courtney, P., Mills, J. L., & Hediger, M. L. Plasma 25(OH)D concentration in children with autism spectrum disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* **52**, 969–971 (2010).
92. Kočovská, E. *et al.* Vitamin D in the General Population of Young Adults with Autism in the Faroe Islands. *J. Autism Dev. Disord.* **44**, 2996–3005 (2014).
93. Mostafa, G. A. & AL-Ayadhi, L. Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: Relation to autoimmunity. *J. Neuroinflammation* **9**, 1–7 (2012).
94. Saad, K. *et al.* Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr. Neurosci.* **19**, 346–351 (2016).
95. Feng, J. *et al.* Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutr. Neurosci.* **20**, 284–290 (2017).
96. De Souza Tostes, M.H., Polonini, H.C., Gattaz, W.F., Raposo, N.R., & Baptista, E. B. Low serum levels of 25- hydroxyvitamin D (25-OHD) in children with autism. Trends in Psychiatry and Psychotherapy. *Trends Psychiatry Psychother* **34**, 161–163 (2012).
97. Gong ZL, Luo CM, W. L. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* **25**, 23–27 (2014).
98. Jia, F., Wang, B., Shan, L., Xu, Z., Staal, W. G., & Du, L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics* **135**, e196–e198 (2015).
99. Bittker, S. S. & Bell, K. R. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: An epidemiological study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **14**, 1399–1414 (2018).
100. Guo, M. *et al.* Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutr. Neurosci.* **0**, 1–11 (2018).
101. 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.* **45**, 203–212 (2014).
102. Azzam, H.M., Sayyah, H., Youssef, S., Lotfy, H., Abdelhamid, I.A., Elhamed, H.A.A., & Maher, S. Autism and vitamin D: An intervention study. *Middle East Curr. Psychia- try* **22**,

- 9–14 (2015).
103. Kerley, C. P., 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.* **102**, 1030–1036 (2017).
 104. Zhang, Z., Li, S., Yu, L. & Liu, J. Polymorphisms in Vitamin D Receptor Genes in Association with Childhood Autism Spectrum Disorder. *Dis. Markers* **2018**, 1–7 (2018).
 105. Cieślińska, A. *et al.* Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Associated with Childhood Autism. *Brain Sci.* **7**, 115 (2017).
 106. Balta, B. *et al.* Increased vitamin D receptor gene expression and rs11568820 and rs4516035 promoter polymorphisms in autistic disorder. *Mol. Biol. Rep.* **1**, 0 (2018).
 107. Bozdogan, S. T. *et al.* No Association between Polymorphisms of Vitamin D and Oxytocin Receptor Genes and Autistic Spectrum Disorder in a Sample of Turkish Children. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **16**, 415–421 (2018).
 108. Bala, K. A. *et al.* Hormone disorder and vitamin deficiency in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASDs). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **29**, 1–6 (2016).
 109. Meguid, N. A., Hashish, A. F., 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.* **16**, 641–645 (2010).
 110. Tostes MH1, Polonini HC2, Gattaz WF3, Raposo NR1, B. E. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) in children with autism. *Trends Psychiatry Psychother* (2012).
 111. Neumeyer AM1, Gates A, Ferrone C, Lee H, M. M. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* **43**, 1623–1629 (2013).
 112. Gong, Z. L. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* **25**, 23–27 (2014).
 113. Hashemzadeh, M.; Moharreri, F.; Soltanifar, A. Comparative study of vitamin D levels in children with Autism Spectrum Disorder and normal children: A case-control study. *J. Fundam. Ment. Heal.* **17**, 197–201 (2015).
 114. Bener, A., Khattab, A.O., & Al-Dabbagh, M. M. Is high prevalence of Vitamin D deficiency evidence for autism disorder? In a highly endogamous population. *J. Pediatr. Neurosci.* **9**, 227–233 (2014).
 115. Meguid NA1, Hashish AF, Anwar M, S. G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med* (2010).
 116. Du L, Shan L, Wang B, Feng JY, Xu ZD, J. F. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in children with autism spectrum disorders. *Chinese J. Contemp. Pediatr.* **17**, 68–71 (2015).

117. Humble, M. B., Gustafsson, S., & Bejerot, S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **121**, 467–470 (2010).
118. Sadowska, J., & Cierebiej, M. Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. *Pediatr. Wspolczesna* **13**, 155–160 (2011).
119. Shamberger, R. J. Autism rates associated with nutrition and the WIC Program. *J. Am. Coll. Nutr.* **30**, 348–353 (2011).
120. Herndon, A. C., DiGiuseppi, C., Johnson, S. L., Leiferman, J., & Reynolds, A. Does nutritional intake differ between children and Autism Spectrum Disorders and children with typical development? *J. Autism Dev. Disord.* **39**, 212–222 (2009).
121. Ucuz, İ. İ.; Dursun, O. B.; Esin, İ. S.; Özgeriç, F. B.; Kurt, N.; Kiziltunç, A.; Orbak, Z. The relationship between vitamin D, autistic spectrum disorders, and cognitive development: Do glial cell line-derived neurotrophic factor and nerve growth factor play a role in this relationship? *Int. J. Epidemiol.* **61**, 222–230 (2015).
122. Jia, F. *et al.* Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children: Three cases report. *Nutr. Neurosci.* **0**, 1–4 (2018).

Anexos

Tabela I: Critérios de Diagnóstico de PEA (DSM-5) ²

A. Déficit na comunicação e interação social	B. Padrões restritivos e repetitivos de comportamento
A1. Défices na reciprocidade socioemocional	B1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos
A2. Défices na comunicação não verbal	B2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal e não verbal
A3. Défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão dos relacionamentos	B3. Interesses fixos e altamente restritivos que são anormais em intensidade ou foco

Tabela II: Valores de referência de vitamina D e sua concentração nos alimentos⁷⁴

A. Idade	B. IDR	C. Concentração nos alimentos
A1. Lactentes (0-6m)	B1. 400 UI	Óleo de fígado de peixe (1 colher de sopa) → 924 UI
A2. 6-12 meses	B2. 400 UI	Cavala → 352 UI Salmão → 284 UI
A4. 13 meses – 9 anos	B3. 600 UI	Sardinha enlatada → 184 UI
A5. 9-70 anos (Homens)	B4. 800 UI	Atum enlatado → 144 UI Margarina → 62 UI
A6. 9-70 anos (Mulheres)	B5. 600 UI	Cereais → 52 UI
A7. > 70 anos	B6. 800 UI	Fígado de boi → 36 UI Ovo de galinha → 3 UI
A8. Gravidez e lactação	B7. 600 UI	

Tabela III: Evidência científica da relação do déficit de vitamina D e a PEA – Pré-natal

Estadio	Variáveis estudadas	Evidência científica	Referências bibliográficas
Pré-natal	Níveis exposição solar	Positiva	87;88
	Níveis séricos de vitamina D maternos, durante a gestação	Positiva	82;83;84
	Suplementação da grávida com vitamina D	Carece de mais estudos	82;85;86
	Polimorfismo do recetor VDR na grávida	Carece de mais estudos	89
	Relação entre a gravidade do déficit de vitamina D materno e a gravidade da PEA	Carece de mais estudos	44;90

Tabela IV: Evidência científica da relação do déficit de vitamina D e a PEA – Pós-natal

Estadio	Variáveis estudadas	Evidência científica	Referências bibliográficas
Pós-natal	Níveis séricos de vitamina D na criança com PEA	Negativa	91
		Positiva	88;84;78;108;100;109;110;93;111;112;94;113;95;114;96;115;97;116;117
	Ingestão inadequada de vitamina D	Positiva	118;119;120
	Suplementação com vitamina D (diminuição dos sintomas)	Positiva	78;93;94;95;96;97;98;121;122
		Carece de mais estudos	85;102;103;99
	Níveis do recetor VDR na criança com PEA	Positiva	78
	Polimorfismo do recetor VDR da criança com PEA	Negativa	106;107
		Carece de mais estudos	104;105

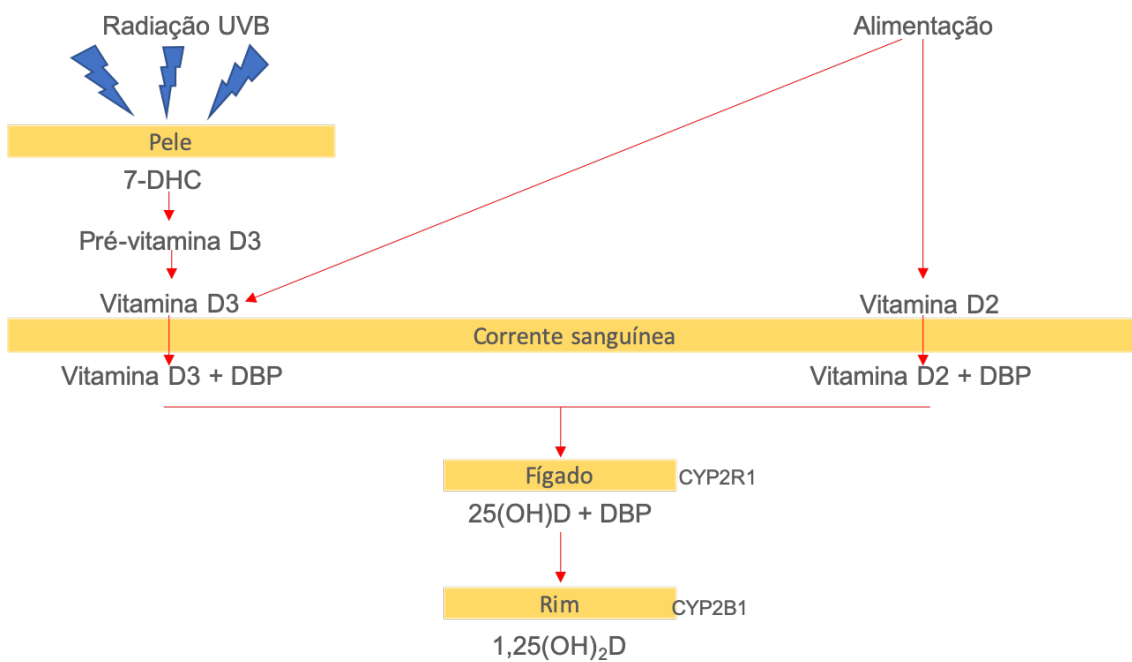


Figura 1: Metabolismo da vitamina D

Legenda: Radiação UVB: radiação ultravioleta B; 7-DHC: 7-deidrocolesterol; DBP: proteína de ligação à vitamina D; 25(OH)D: 25- hidroxivitamina D; 1,25(OH)₂D: 1,25 di-hidroxivitamina D