



**UNIVERSIDADE TIRADENTES  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**JOSÉ BOMFIM PINHEIRO CARDOSO  
KAROLINNY GUIMARÃES SANTOS  
THAÍS GRILLO GUIMARÃES**

**DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS  
DO ESPECTRO DO AUTISMO: UM ESTUDO DE REVISÃO**

**Aracaju/SE  
2020**

**JOSÉ BOMFIM PINHEIRO CARDOSO  
KAROLINNY GUIMARÃES SANTOS  
THAÍS GRILLO GUIMARÃES**

**DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS  
DO ESPECTRO DO AUTISMO: UM ESTUDO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição da Universidade Tiradentes - UNIT, como requisito para obtenção do grau de bacharel em Nutrição sob orientação da Mestra em Saúde Pública Alaíde Guilherme dos Santos.

**Aracaju/SE  
2020**

**JOSÉ BOMFIM PINHEIRO CARDOSO  
KAROLINNY GUIMARÃES SANTOS  
THAÍS GRILLO GUIMARÃES**

**DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS  
DO ESPECTRO DO AUTISMO: UM ESTUDO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição da Universidade Tiradentes - UNIT, como requisito para obtenção do grau de bacharel em Nutrição sob orientação da Mestra em Saúde Pública Alaíde Guilherme dos Santos.

Aracaju, 10/12/2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Me. Alaíde Guilherme dos Santos**  
Universidade Tiradentes - UNIT

---

**Prof. Dr. Hugo José Xavier Santos**  
Universidade Tiradentes - UNIT

---

**Profa. Dra. Tatiana Maria Palmeira dos Santos**  
Universidade Tiradentes - UNIT

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um distúrbio neurodesenvolvimental complexo, com sintomas que variam da falta de interação social e de comunicação ao comportamento rígido, repetitivo e estereotipado, influenciando também no comportamento alimentar, tendo em vista a seletividade alimentar que pode levar a uma dieta limitada e subsequente inadequação nutricional de vitaminas e minerais, ocasionando uma perturbação na produção de enzimas, hormônios ou outras substâncias; que são essenciais para o desenvolvimento e manutenção do funcionamento normal do corpo. Dessa forma, é de fundamental importância o acompanhamento nutricional de indivíduos que apresentam esse transtorno, a fim de promover melhora no seu estado nutricional e qualidade de vida.

**Objetivo:** O propósito desse estudo é investigar a associação entre o comportamento alimentar e as principais deficiências de micronutrientes e suas consequências na população estudada. **Metodologia:** Foram catalogados resultados da produção científica de 2014 a 2020 sobre a relação entre a deficiência de vitaminas B12, D, Cálcio, Ferro e Transtorno do espectro do autismo em crianças e adolescentes.

**Resultados:** Estudos relevantes mostraram diminuição dos níveis de vitamina D, vitamina B12, ferro e cálcio em indivíduos autistas e a sua relação com o surgimento de sintomas característicos da deficiência presente. Em relação a indivíduos com desenvolvimento típico, foram encontrados que os portadores de TEA possuem níveis séricos mais baixos dessas vitaminas e minerais, sendo necessário o uso da suplementação desses micronutrientes. **Conclusão:** O estudo apontou que a deficiência de micronutrientes é um fato presente na população TEA e que a seletividade alimentar é uma provável causa dessa deficiência. Sendo assim, é relevante o papel do nutricionista na prevenção e tratamento dessas deficiências em indivíduos com transtorno do espectro autismo.

**Palavras-chave:** Autismo. Deficiência de micronutrientes. Vitamina B12. Vitamina D. Cálcio. Ferro.

## ABSTRACT

**Introduction:**Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder, with symptoms ranging from lack of social interaction and communication to rigid, repetitive and stereotyped behavior, also influencing eating behavior, in view of the food selectivity it can lead to a limited diet and subsequent nutritional inadequacy of vitamins and minerals, causing a disturbance in the production of enzymes, hormones or other substances; that are essential for the development and maintenance of the normal functioning of the body. Thus, the nutritional monitoring of individuals with this disorder is of fundamental importance, in order to promote improvement in their nutritional status and quality of life.**Objectives:** The purpose of this study is to investigate the association between eating behavior and the main micronutrient deficiencies and their consequences in the studied population. textbf **Methodology:** Results of scientific production from 2014 to 2020 on the relationship between vitamin B12, D, Calcium, Iron and Autism Spectrum Disorder in children and adolescents were cataloged. **Results:** Relevant studies have shown decreased levels of vitamin D, vitamin B12, iron and calcium in autistic individuals and its relationship with the appearance of symptoms characteristic of the present deficiency. In relation to individuals with typical development, it was found that patients with ASD have lower serum levels of these vitamins and minerals, requiring the use of supplementation of these micronutrients. **Conclusion:** The study pointed out that micronutrient deficiency is a fact present in the ASD population and that food selectivity is a probable cause of this deficiency. Thus, the role of the nutritionist in the prevention and treatment of these deficiencies in individuals with autism spectrum disorder is relevant.

**Keywords:**Autism. Deficiency of micronutrients. B12 vitamin. Vitamin D. Calcium. Iron.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos sobre a deficiência de Vitamina D .....	14
Tabela 2 – Artigos sobre a deficiência de Vitamina B12 .....	18
Tabela 3 – Artigos sobre a deficiência de Cálcio .....	21
Tabela 4 – Artigos sobre a deficiência de Ferro.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Verificação de Comportamento Aberrante
ADOS	Instrumento para diagnosticar e avaliar o autismo
CA	Cálcio
CARS	Escala de classificação de autismo infantil
CGI-I	Escala de Impressão Clínica Global
DT	Desenvolvimento típico
FE	Ferro
GSH	Glutathiona na forma reduzida
MCA	Medicina complementar e alternativa
MICRO	Micronutrientes
SGSC	Dieta sem glúten e sem caseína
SRS	Escala de Responsividade Social
TEA	Transtorno do Espectro do Autismo
25(OH) D	Vitamina D

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	10
<b>2.1 Geral</b> .....	10
<b>2.2 Específicos</b> .....	10
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	11
<b>3.1 Tipo de Pesquisa</b> .....	11
<b>3.2 Local de Pesquisa</b> .....	11
<b>3.3 Critérios de Inclusão e exclusão</b> .....	11
<b>3.4 Procedimentos e Análise de Dados</b> .....	11
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	13
<b>4.1 Vitamina D e TEA</b> .....	13
<b>4.2 Vitamina B12 e TEA</b> .....	17
<b>4.3 Sais Minerais de Cálcio e TEA</b> .....	21
<b>4.4 Sais Minerais de Ferro e TEA</b> .....	24
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	30
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um distúrbio neurodesenvolvimental complexo, com sintomas que variam da falta de interação social e de comunicação ao comportamento rígido, repetitivo e estereotipado (BHANEARI; PALIWAL; KUHAD, 2020). Segundo (AL-DEWIK et al., 2020) a prevalência de TEA aumentou significativamente ao longo do tempo, principalmente desde o final dos anos 90.

De acordo com a *American Psychiatric Association*, o TEA representa uma tríade de sintomas característicos de comprometimentos com um grau variável de gravidade (ELOBEID; MOAWAD; SHI, 2020). É mais comum em meninos do que meninas, com uma proporção estimada de 4:1, respectivamente (VARTANIAN, 2020).

A causa exata por trás da prevalência do autismo ainda não é compreensível. Tanto a genética quanto a exposição ambiental têm seus papéis individuais a desempenhar. Alguns dos riscos suspeitos incluem mutações no nível dos genes, idade parental avançada, infecções virais graves, desequilíbrios metabólicos e vulnerabilidade a produtos químicos nocivos, toxinas e metais pesados (DEB et al., 2020). As deficiências e desequilíbrios nutricionais contribuem para o agravamento do autismo (CHIDAMBARAM et al., 2020).

Comportamentos repetitivos e interesses restritos são características centrais do autismo e podem desempenhar um papel na seletividade alimentar. Crianças com TEA frequentemente resistem a novas experiências, que podem incluir provar novos alimentos. Além disso, muitas crianças com TEA têm hipersensibilidades sensoriais e podem rejeitar alimentos devido à aversão à textura, temperatura ou outras características dos alimentos (MEGUID et al., 2015). O aumento da seletividade alimentar pode levar a uma dieta limitada e subsequente inadequação nutricional (TSUJIGUCHI et al., 2020).

Os Micronutrientes são vitaminas e minerais que podem ser encontrados em pequenas quantidades no corpo humano, e sua ausência leva a uma perturbação na produção de enzimas, hormônios ou outras substâncias; eles são essenciais para o desenvolvimento e manutenção do funcionamento normal do corpo (ROBEA; LUCA; CIOBICA).

Nos últimos anos, evidências ligaram a falta de vitamina D não apenas aos seus efeitos conhecidos sobre o cálcio e o metabolismo ósseo, mas também ao declínio neurocognitivo. A ingestão adequada de vitamina D parece essencial para a saúde física e mental global, conforme sugerido por evidências de que a deficiência de vitamina D pode estar associada a várias doenças, como infecções, asma, doenças inflamatórias intestinais, obesidade, síndrome metabólica e manifestações neuropsiquiátricas, incluindo TEA (UCAR et al., 2020).

A vitamina B12 é um componente essencial para a síntese de DNA e para a produção de energia celular. A deficiência dessa vitamina pode ser observada em uma série de sintomas específicos de distúrbios gastrointestinais, hematológicos, neurológicos e psiquiátricos. Deficiências neurológicas, como distúrbios motores, equilíbrio e reflexos anormais, perda sensorial e de memória, deficiência cognitiva, irritabilidade e atrofia cerebral, são algumas das características conhecidas da deficiência de cobalamina (ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020).

O Cálcio é um mineral necessário para o funcionamento normal de todo o corpo. Regula o sistema nervoso, melhorando a transmissão dos impulsos nervosos (é um transmissor dos estados de excitação nas sinapses nervosas). Baixas concentrações de Cálcio no corpo causam sintomas como irritabilidade, excitabilidade, nervosismo, hipersensibilidade e estados de ansiedade. A deficiência crônica de cálcio em crianças pode levar a transtornos mentais (FILON; FARBISZEWSKA; KULAK", 2020).

O Ferro tem um papel único na homeostase cerebral, embriogênese, neurodesenvolvimento, modulação imunológica, antioxidação, antiapoptose, diferenciação neural e regulação gênica (BENER *et al.*, 2017). É um componente/coenzima de muitas enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores (MEGUID *et al.*, 2015). A deficiência de ferro está estreitamente ligada a alterações cognitivas com déficit de atenção e problemas relacionados ao sono (FREITAS; AUGUSTO; KÁSSIA, 2019).

A presente pesquisa resume vários estudos que fornecem evidências científicas com a finalidade de elucidar seu objetivo primário e contribuir para fornecer um conjunto de informações fundamentadas que possam ser usadas em pró dos portadores de Transtorno do Espectro do Autismo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Investigar na literatura científica a relação entre deficiência de vitaminas B12, D, Cálcio, Ferro e Transtorno do Espectro do Autismo em Crianças e Adolescentes.

### **2.2 Específicos**

- Analisar a existência de associação entre o comportamento alimentar e a deficiência de micronutrientes em Crianças e Adolescentes com TEA;
- Avaliar deficiências de vitaminas B12, D, Cálcio e Ferro no TEA;
- Apontar consequências do déficit de micronutrientes na população estudada.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de Pesquisa**

Este estudo é uma revisão de literatura, realizado como um instrumento de obtenção de informações que possibilitem um maior conhecimento sobre a relação entre a deficiência nutricional de micronutrientes com o transtorno do espectro autista (TEA) em Crianças e Adolescentes.

#### **3.2 Local de Pesquisa**

Foram pesquisados e compilados dados de artigos científicos nas seguintes fontes de dados eletrônicos: PubMed, *Oxford Academic*, *Medline*, *BMC Public Health*.

#### **3.3 Critérios de Inclusão e exclusão**

Entre os critérios de inclusão foram considerados os estudos escritos em língua Inglesa e portuguesa realizados sobre a relação entre deficiência de micronutrientes e autismo ou correlacionados, disponíveis em sua integridade nas fontes de dados escolhidas. Foram excluídos os artigos científicos que não apresentavam consonância com o objetivo da referida pesquisa, bem como livros e artigos em outras línguas.

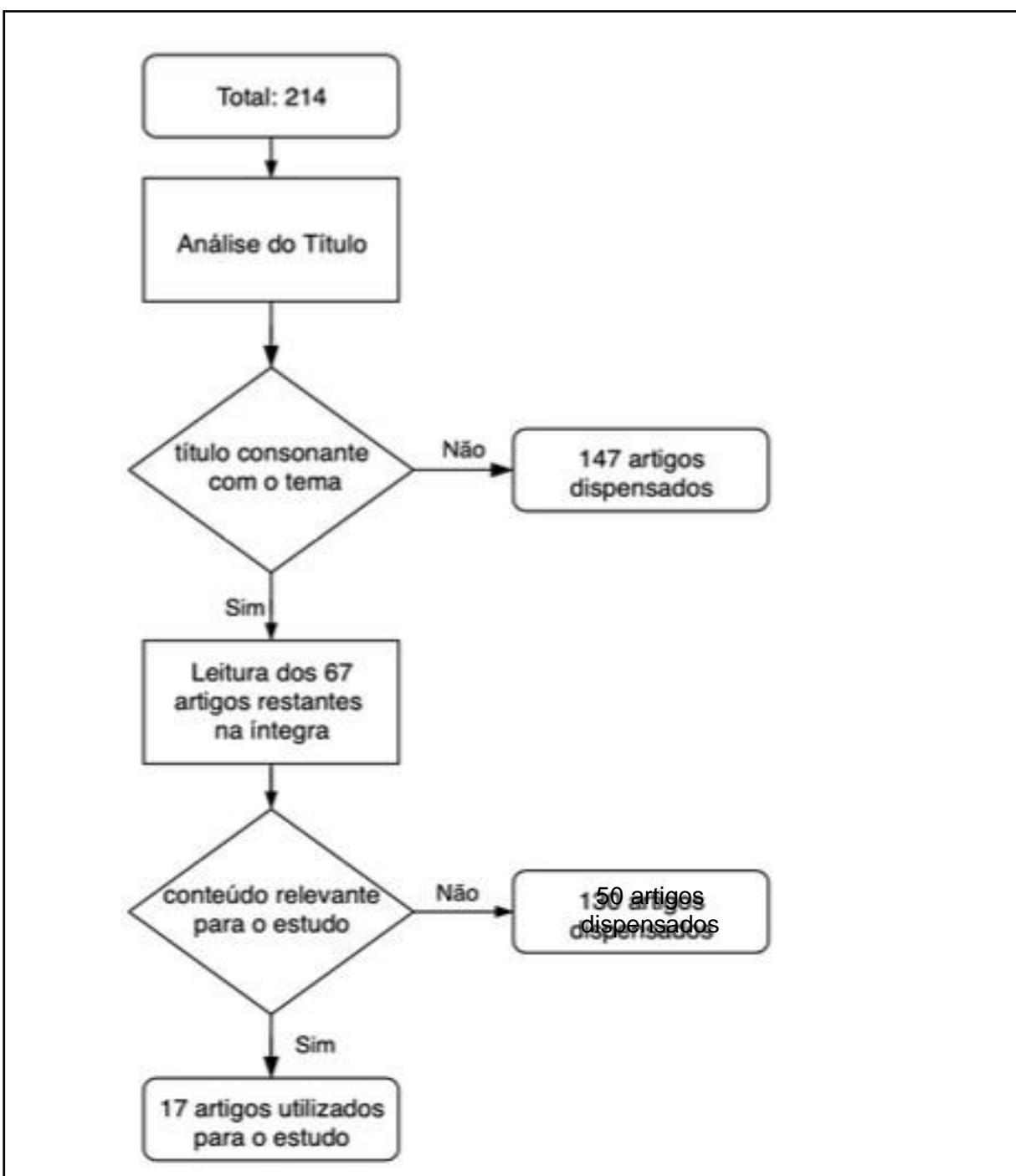
Para o processo de exclusão dos títulos encontrados nesta revisão de literatura primeiramente foi realizada a exclusão pelo título não consonante com o tema e exclusão a partir da leitura na íntegra dos artigos que não apresentavam relevância significativa para o estudo.

#### **3.4 Procedimentos e Análise de Dados**

A busca e a coleta de dados nas plataformas eletrônicas citadas foram realizadas entre março e outubro de 2020. A estratégia de busca de dados incluiu a identificação de artigos científicos originais publicados a partir de 2014 por meio de busca predefinida usando como palavras-chaves autismo, deficiência de micronutrientes, vitamina B12, vitamina D, Cálcio e Ferro. Foram catalogados resultados da produção científica de 2014 a 2020 sobre a relação ente a deficiência de vitaminas B12, D, Cálcio, Ferro e TEA em crianças e adolescentes. O intervalo de

tempo estendido se justifica pelo número reduzido de artigos existentes para desenvolver a pesquisa e pela necessidade de inclusão de estudos relevantes publicados em 2014.

No início do processo de triagem para esta revisão de literatura foram encontrados 214 artigos por meio da busca usando as palavras-chaves, depois da fase de exclusão pelo título, restaram 67 artigos, destes, depois da fase de exclusão a partir da leitura na íntegra restaram 17 artigos, sendo estes utilizados para o desenvolvimento da presente revisão. O fluxograma na figura abaixo apresenta uma síntese do processo de obtenção dos artigos selecionados para a revisão.



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Vitamina D e TEA

Vários estudos mostram consistentemente que crianças com transtorno do espectro do autismo possuem níveis séricos baixos de vitamina D (ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020). Esse resultado também foi demonstrado em estudos que compararam com indivíduos de desenvolvimento típico (DE et al., 2019). Ao analisar possíveis relações das alterações de micronutrientes, foi encontrada influência das inflamações intestinais e os baixos níveis séricos (DE et al., 2019) em pacientes portadores de TEA comparados aos indivíduos do grupo controle, assim ao analisar a deficiência da vitamina D e a gravidade do TEA pela CARS, houve uma associação negativa (ALTUN et al., 2018).

Em um estudo de caso-controle realizado por (BENER; KHATTAB; AL-DABBAGH, 2014) com 508 crianças, sendo 254 autistas e 254 saudáveis, foi mostrado que os níveis séricos de 25 (OH) D tiveram correlações negativas significativas com ADOS ( $P < 0,001$ ), o que significa a possível ligação entre a extensão da deficiência de vitamina D e o grau de gravidade do autismo. No referido estudo do total de 254 crianças com autismo, 14,2% tinham deficiência grave de vitamina D ( $< 10$  ng/ml), 43,7% tinham níveis insuficientes moderados (entre 10 e 20 ng/ml), 28,3% tinham níveis insuficientes leves (entre 20 e 30 ng/ml), e apenas 13,8% dos autistas tinham níveis suficientes ( $> 30$  ng/ml). Este estudo apresentou uma associação, em crianças, entre autismo com seu comportamento disruptivo e hipovitaminose D. A suplementação da vitamina D foi relatada como uma estratégia de terapia e seu uso adequado trouxe resultados de melhora dos sintomas (SONG et al., 2020).

A insuficiência da vitamina 25(OH) D é considerada não apenas um fator subjacente, mas também uma consequência das escolhas alimentares e do estilo de vida de crianças autistas (S, ENGENC; KİYKİM; SALTİK, 2020). De acordo com (ALTUN et al., 2018), a importância dos suplementos de vitaminas/minerais em crianças com TEA foi demonstrada e isso possivelmente melhora seu desempenho nas áreas de hiperatividade, acesso de raiva, comportamento geral e linguagem receptiva.

A Vitamina D tem papéis importantes na proliferação e diferenciação, sinalização do cálcio e ações neurotróficas e neuroprotetoras no cérebro. No mesmo sentido, pode alterar a neurotransmissão e a plasticidade sináptica. Muitos estudos epidemiológicos relataram que a deficiência de vitamina D está associada a uma ampla gama de distúrbios neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. No entanto, o papel da vitamina D na etiologia do TEA ainda não é conhecido (S, ENGENC; KIYKIM; SALTIK, 2020).

A tabela 1 mostra o quadro - resumo com os principais achados sobre autismo e vitamina D,

**Tabela 1 – Artigos sobre a deficiência de Vitamina D**

<b>Autor/Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conclusão</b>
(RANJAN; NASSER, 2015)	Revisão	Estudos relatam concentrações diminuídas provavelmente abaixo da faixa de referência de vitamina D (25-hidroxitamina D e a 1,25-di-hidroxitamina D, no soro).	A correlação positiva significativa entre 25-hidroxitamina D e cálcio também apoia a hipótese de que o autismo é um transtorno de deficiência de vitamina D.
(ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020)	Revisão	Níveis baixos de vitamina D foram relatados em vários estudos nos quais indivíduos TEA foram analisados. Indivíduos TEA que receberam vitamina D como um tratamento alternativo mostrou melhorias significativas.	Como forma de melhorar os sintomas de TEA, é recomendado a suplementação de vitaminas, a exemplo, a vitamina D.

(DE et al., 2019)	Revisão	A respeito da vitamina D, pesquisadores relatam que as inflamações intestinais podem influenciar seus níveis plasmáticos. Em estudo conduzido no Brasil os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D foram menores em crianças com TEA quando comparados aos indivíduos grupo controle.	É necessário que sejam feitas novas pesquisas nesta área para avaliar o consumo dietético de micronutrientes em específico, verificar se há comprometimento da absorção desses nutrientes, seu impacto no comportamento.
(ALTUN et al., 2018)	Estudo Transversal	A vitamina D foi substancialmente reduzido em pacientes com TEA em comparação ao grupo controle. O escore CARS total mostrou associação correlação negativa com vitamina D.	Este estudo abrangente, que examina muitos parâmetros, mostrou que baixos níveis séricos de vitamina D.
(MIERAU; NEUMEYER, 2019)	Revisão	Estudos recentes sobre nutrição em TEA descobriram que 56% - 66% das crianças com TEA pesquisadas estavam recebendo suplementos vitamínicos, em comparação com 31-37% da população pediátrica geral. As deficiências de micronutrientes mais comuns foram em vitaminas D.	Mais pesquisas são necessárias para testar intervenções metabólicas e nutricionais quanto à eficácia no tratamento dos principais sintomas do TEA.

(SONG et al., 2020)	Metanálise	Foi observado o mesmo fenômeno, ou seja, crianças com autismo apresentam níveis séricos de vitamina D mais baixos do que crianças normais.	Os resultados sugerem que a suplementação adequada de vitamina D é benéfica para a melhora dos sintomas em crianças com TEA, conforme demonstrado por escores SRS e CARS reduzidos.
(TRUDEAU et al., 2019)	Estudo Transversal	Crianças com TEA são frequentemente deficientes em vitamina D e é uma das terapias de suplemento mais comumente usadas.	O uso de suplementos continua a ser uma forma predominante de MCA usado em TEA
(SENGENC; KIYKIM; SALTIK, 2020)	Estudo Retrospectivo e Transversal	Em nosso estudo de um grande grupo de pacientes autistas sem quaisquer doenças crônicas adicionais vivendo em Istambul, a deficiência e a insuficiência de vitamina D foram detectadas em quase 95% dos pacientes. Descobrimos que 58% dos pacientes com TEA tinham deficiência de vitamina D e 13% tinham deficiência grave.	Os níveis séricos de 25-OHD em crianças com TEA são significativamente mais baixos do que em controles saudáveis, especialmente no período da adolescência.

(BENER; KHATTAB; AL- DABBAGH, 2014)	Caso Controle	Do total de 254 crianças com autismo, 14,2% tinham deficiência grave de vitamina D (<10 ng/ml), 43,7% tinham níveis insuficientes moderados (entre 10 e 20 ng/ml), 28,3% tinham níveis insuficientes leves (entre 20 e 30 ng/ml), e apenas 13,8% dos autistas tinham níveis suficientes (> 30 ng/ml). Da mesma forma, do total de 254 crianças saudáveis 8,3% tinham deficiência grave de vitamina D (<10 ng/ml), 37% tinham níveis insuficientes moderados (entre 10 e 20 ng/ml), 37,4% tinham níveis insuficientes leves (entre 20 e 30 ng/ml), e apenas 17,3% tinham níveis suficientes (> 30 ng/ml).	O presente estudo revelou que a deficiência de vitamina D foi maior em crianças com autismo em comparação com crianças saudáveis e suplementar bebês com vitamina D pode ser uma estratégia segura e mais eficaz para reduzir o risco de autismo.
---	------------------	--	---

#### 4.2 Vitamina B12 e TEA

Alguns estudos relatam concentrações diminuídas de vitamina B12 em crianças com TEA (TRUDEAU et al., 2019) e ao comparar com indivíduos com desenvolvimento típico foi encontrado níveis mais baixos da vitamina nos autistas (DE et al., 2019). Em Estudo de caso-controle realizado por (ALTUN et al., 2018) com 105 crianças Turcas, sendo 60 pacientes com TEA (com idades entre 3 a 12 anos) e 45 controles saudáveis pareados por idade e gênero, verificou-se níveis séricos reduzidos de vitamina B12 em pacientes com TEA ( $181,5 \pm 41,61$  pg/ml) em relação ao grupo controle ( $382,06 \pm 71,34$  pg/ml). Os escores totais da CARS dos pacientes aumentaram significativamente em comparação com os controles saudáveis, com médias de  $42,3 \pm 7,46$  no grupo caso de TEA e  $15,9 \pm 1,02$  no grupo controle, onde ( $p = 0,000$ ). A pontuação maior que 30, mas menor que 36,5 é indicativo de TEA leve a moderado, enquanto uma pontuação de 37 a 60 mostra TEA grave. Quando

comparamos a quantidade de vitamina B12 entre grupo Caso (TEA) e o grupo Controle com base na pontuação total da CARS, constatamos que há uma associação negativa estatisticamente significativa entre TEA e vitamina B12, ou seja, a quantidade de vitamina B12 é menor no grupo dos portadores de TEA.

Espera-se que uma redução na B12 bloqueie a transmetilação da homocisteína em metionina, resultando em níveis aumentados de homocisteína e diminuindo as reações de metilação indispensáveis de proteínas, fosfolipídios, DNA e neurotransmissores. Essa metilação diminuída pode afetar o desenvolvimento do sistema nervoso, interferindo na mielogênese (ALTUN et al., 2018). Estudos sobre a suplementação da vitamina B12, obtiveram resultados positivos nas áreas da hiperatividade, acesso de raiva, comportamento geral e linguagem receptiva, além de ter efeito benéfico no processo de metilação, no potencial de antioxidantes e no neurotransmissor. (ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020)

Na tabela 2 são apresentados os achados referentes a deficiência de Vitamina B12 no TEA.

**Tabela 2 – Artigos sobre a deficiência de Vitamina B12**

<b>Autor/Ano</b>	<b>n</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conclusão</b>
(RANJAN; NASSER, 2015)	-	Revisão	Estudos relatam concentrações diminuídas abaixo da faixa de referência de vitamina B12 (soro e plasma).	Além das menores concentrações vitamina B12 encontradas no TEA, essa referência também pode ser usada como um possível biomarcador para o diagnóstico precoce de TEA.

(ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020)	-	Revisão	Suplementação com vitamina B12 tem efeito benéfico no processo de metilação, no potencial de antioxidantes e no neurotransmissor Glutathione na forma reduzida (GSH). Após oito semanas de injeções com vitamina B12 crianças com TEA mostraram melhores respostas nos sintomas gerais de classificação clínica sustentados pelo escore CGI-I.	A suplementação da deficiência da vitamina B12 em pacientes com TEA tem efeito benéfico no processo de metilação, no potencial de antioxidantes e no neurotransmissor GSH.
(DE et al., 2019)	-	Revisão	Foi encontrado menores valores da vitamina B12 em dieta e soro em crianças com TEA em comparação com crianças de DT.	A vitamina B12 é indispensável para o desenvolvimento neuronal normal e a deficiência grave desta vitamina pode afetar diretamente a função cerebral.
(ALTUN et al., 2018)	105 crianças: 60 com TEA e 45 controles	Transversal	Houve uma associação negativa estatisticamente significativa entre TEA e vitamina B12 de acordo com os escores totais na Escala de pontuação para autismo na infância	Foi examinado os níveis séricos de vitamina B12 e encontrado valores significativamente mais baixos nos pacientes com TEA em comparação com o grupo controle.

			(CARS) e a suplementação tem uma possível melhora em seu desempenho nas áreas de hiperatividade, acessos de raiva, comportamento geral e linguagem receptiva.	
(TSUJIGUCHI et al., 2020)	1108 participantes, 82 com traços TEA	Transversal	O aumento da seletividade alimentar pode levar a uma dieta limitada e a inadequação nutricional, resultando na ingestão menor entre os participantes com características TEA do que aqueles sem características TEA para vitamina B12 (média = 2,88 vs. média = 3,24).	Os resultados obtidos mostraram que crianças e adolescentes japoneses com traços de TEA tiveram ingestão menor de vitamina b12 do que aqueles sem traços TEA.
(ANDERLE; MELLO, 2018)	-	Revisão	Apesar da ingestão de calorias e proteínas não estarem comprometidas, foi relatado deficiências nutricionais, independentemente do tipo de dieta usada, principalmente uma ingestão reduzida de vitamina B12.	Em crianças autistas, independente do tipo de dieta usada, como exemplo a dieta sem glúten e sem caseína (SGSC), foi constado uma deficiência da vitamina B12.

### 4.3 Sais minerais de Cálcio e TEA

Ao comparar indivíduos com desenvolvimento típico com crianças portadoras de TEA foram encontrados níveis mais baixos de cálcio nestes indivíduos. (ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020).

Um estudo de caso controle realizado por (FILON; FARBISZEWSKA; KULAK", 2020) com amostras de cabelos de 60 crianças Polonesas, sendo 30 crianças com diagnóstico de TEA (grupo caso) e 30 crianças selecionadas aleatoriamente da população de *Bialystok* e região circunvizinha (grupo controle) foram constatados conteúdo médio de Cálcio inferior no cabelo das crianças do grupo de caso com TEA ( $254,7 \pm 91,96$  mg/kg) quando comparado ao conteúdo médio desse elemento no grupo controle ( $312,8 \pm 86,89$  mg/kg), diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,002$ ). As crianças autistas apresentaram 22,5 % menos Ca nas amostras de cabelos analisadas em relação as crianças com desenvolvimento típico. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos de pesquisadores japoneses que notaram uma deficiência de 20 % de Cálcio em Crianças japonesas portadoras de TEA; (DE et al., 2019

Em outro estudo realizado por (CAETANO; GURGEL, 2018), com 26 crianças autistas Brasileiras de 3 a 10 anos de idade, de ambos os sexos no Município de Limoeiro do Norte no Ceará, observou-se uma inadequação de 50% de Cálcio. Os dados foram coletados por meio de entrevistas e questionários, onde foi realizado o histórico nutricional e 3 recordatórios de 24 horas. Os achados dos referidos artigos sugerem que crianças com TEA são suscetíveis à deficiência de Ca (RANJAN; NASSER, 2015).

A redução do consumo de cálcio está diretamente ligada a diversas funções orgânicas como modulação de sinais de transdução e metabolismo de produção de energia e proliferação celular. Alguns sintomas resultantes dessa deficiência são ansiedade, hiperatividade, agitação, alucinações, irritabilidade, nervosismo, agressão, estresse crônico e dificuldade de aprendizagem, sendo evidenciado em crianças com TEA podendo refletir no seu comportamento (DE et al., 2019).

É de consenso na comunidade científica de que portadores de TEA são suscetíveis à deficiência de Cálcio devido a seletividade alimentar, desbiose intestinal e deficiência de glutathiona.

A tabela 3 seguinte mostra os principais achados sobre a deficiência de Cálcio no TEA.

**Tabela 3 – Artigos sobre a deficiência de Cálcio**

<b>Autor/Ano</b>	<b>n</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conclusão</b>
(CAETANO ; GURGEL, 2018)	26 crianças	Transversal	Identificou-se inadequação no consumo de cálcio em 50% dos avaliados.	As crianças com TEA avaliadas demonstram inadequação na ingestão do mineral cálcio, o que pode estar associado ao alto consumo de alimentos ricos em calorias e pobres em micronutrientes.
(MEGUID et al., 2015)	80 Crianças autistas	Transversal	Compararam a ingestão alimentar de crianças com TEA com a de crianças com desenvolvimento típico, eles observaram que grandes proporções de crianças não atendiam às recomendações nacionais para	Ajustar uma dieta balanceada especialmente projetada com suplementação de micronutrientes apropriada pode melhorar a gravidade dos sintomas de autismo e comportamentos anormais relacionados.

			ingestão diária de cálcio.	
(FILON; FARBISZE WSKA; KULAK", 2020)	60 Crianças: 30 com diagnóstico de TEA (grupo caso) e 30 com desenvolvimento normal (grupo controle)	Estudo caso controle	O nível médio de Ca no cabelo de crianças com TEA (254,7 mg.kg, SD± 91,96) foi menor que o nível médio de Cálcio no grupo controle (312,8 mg.kg, SD± 86,89).	Foi demonstrada diminuição do Ca no cabelo das crianças com TEA em Comparação com os controles. O Estudo sugere que concentrações anormais do elemento analisado pode indicar um papel fisiopatológico deste oligoelemento na gênese dos sintomas do TEA.

(MIERAU; <i>et al.</i> ,2019)	49 meninos (25 TEA, 24 TDC)	Transversal	Meninos com TEA consumiram menos Cálcio na dieta (876,43 mg/dia) em comparação com controles em desenvolvimento típico(1316,44mg/dia.	Em comparação com o grupo de TDC, os meninos com TEA tiveram Menor ingestão de Ca que se Associou Positivamente à DMO. Para os Pacientes em dieta sem laticínios, podem ser necessários Suplementos de Ca.
-------------------------------	--------------------------------------	-------------	---	--

#### 4.4 Sais minerais de ferro e TEA

Estudos relataram concentrações diminuídas de ferro em crianças com TEA (MIERAU; NEUMEYER, 2019) e ao comparar aos indivíduos com desenvolvimento típico foi encontrado níveis mais baixos do mineral nos autistas (ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020). (TSUJIGUCHI et al., 2020) realizaram estudo utilizando dados transversais de um outro estudo em andamento referente a um levantamento populacional da população rural da cidade Japonesa de *Shika*, envolvendo 1.276 estudantes recrutados nas escolas primárias e médias, com idades entre 7 e 15 anos. O presente estudo foi realizado para examinar as diferenças na ingestão de nutrientes entre crianças e adolescentes com e sem TEA. A ingestão de nutrientes foi avaliada por meio de um questionário de frequência alimentar, onde observou-se ingestão média de Ferro menor (média = 3,5 vs) entre os participantes com características TEA em relação aqueles sem características TEA (média = 3,69). Na comparação da ingestão de nutrientes entre participantes com e sem características de TEA, os

participantes com traços de TEA tiveram ingestão ligeiramente menor de ferro em relação aqueles sem traços TEA.

A deficiência de ferro aumentou o risco de transtornos psiquiátricos incluindo transtornos do humor, déficit de atenção, hiperatividade e problemas relacionados com o sono (MIERAU; NEUMEYER, 2019). Como a deficiência de ferro, com ou sem anemia, resulta em deficiência cognitiva e defeitos de desenvolvimento, a deficiência de ferro em crianças com autismo pode comprometer ainda mais sua comunicação e comportamento (RANJAN; NASSER, 2015).

Observe na tabela 4 os principais achados sobre a deficiência de Fe no TEA.

**Tabela 4 – Artigos sobre a deficiência de Ferro**

<b>Autor/Ano</b>	<b>n</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conclusão</b>
(RANJAN; NASSER, 2015)	-	Revisão	A prevalência de deficiência de Fe em indivíduos com autismo é relatada entre 24% e 32%. Como a deficiência de Fe, resulta em deficiência cognitiva e defeitos de desenvolvimento, a deficiência de Fe em crianças com autismo pode comprometer ainda mais sua comunicação e deficiências comportamentais.	Crianças com TEA comem uma variedade consideravelmente menor de alimentos e supostamente comem menos vegetais e alimentos mais densos em energia. Em comparação com crianças com desenvolvimento típico, um número substancial de indivíduos com TEA teve ingestão inadequada de Fe.

(TOMOVA et al., 2020)	30 tinham TEA e 16 eram crianças não autistas de controle	Estudo caso controle	Não foram encontradas diferenças significativas nos macronutrientes entre os grupos estudados, no entanto, crianças com TEA tiveram ingestão significativamente menor de Fe.	Por apresentarem seletividade alimentar, as crianças autistas possuem um risco de ingestão inadequada de Fe em comparação com crianças neurotípicas, sendo que essas crianças possuem um consumo de frutas e verduras maiores que as crianças autistas e com uma maior diversidade da microbiota.
(TSUJIGUCHI et al., 2020)	1108 participantes, 82 com traços TEA	Transversal	A ingestão média do Fe (mg/1000 kcal) foi menor entre os participantes com TEA (média = 3,50) em comparação com aqueles sem características TEA (média = 3,69)	Crianças e adolescentes japoneses com traços de TEA consumiram menos ferro dietético do que aqueles com traços de TEA em todas as idades examinadas.

<p>(BENER; et al.,2020)</p>	<p>Total de 308 casos e igual número de controles foram inscrito</p>	<p>Estudo caso controle</p>	<p>Crianças Autistas:  Ferro Sérico:74,13 ± 21,61 µg/dL  Ferritina:36,57±5,12 ng/mL  Grupo controle  Ferro Sérico:87,59 ±23,36µg/dL  Ferritina: 38,49 ± 5,73ng/mL )</p>	<p>A deficiência de Fe e anemia foram maiores em crianças autistas em comparação com crianças do grupo controle. Os resultados sugerem que os níveis de ferritina sérica devem ser monitorados em todos os casos de TEA.</p>
-----------------------------	--	-----------------------------	---	--

(MEGUID et al., 2015)	80 crianças autistas, 41 meninos e 39 meninas	Transversal	O ferro tem papel importante no desenvolvimento cognitivo, comportamental e motor e sua ingestão inadequada na dieta foi considerada a principal causa da deficiência de ferro em crianças com TEA.	O ferro é um componente/coenzima de muitas enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores e em caso de deficiência, devido à diminuição da atividade das enzimas associadas, os sistemas de neurotransmissores da monoamina podem ser afetados . Ajustar uma dieta balanceada, pode melhorar a gravidade dos sintomas de autismo e comportamentos anormais relacionados.
(ANDERLE; MELLO, 2018)	-	Revisão	Foram encontradas deficiência de ferro em crianças com TEA que faziam dieta SGSC.	Níveis baixos de ferro sérico encontrados pode estar relacionada com o deficit de atenção e problemas relacionados com o sono que estas crianças com autismo apresentam frequentemente.

A análise dos artigos incluídos nesta revisão, mostra relevância da relação entre o Transtorno do Espectro do Autismo e a deficiência de micronutrientes na

população estudada. As evidências apontam que a seletividade alimentar favorece a carência de micros no TEA, onde destacam-se níveis reduzidos de vitaminas D, B12, Cálcio e ferro.

Padrões alimentares seletivos, persistência nas apresentações alimentares, repertório alimentar limitado, neofobia alimentar, problemas sensoriais e problemas de comportamento na hora das refeições são relatados com mais frequência em crianças com autismo do que naquelas com outras deficiências de desenvolvimento ou em crianças com desenvolvimento típico (RANJAN; NASSER, 2015). Eles se recusam a comer uma dieta baseada em uma variedade de alimentos e consomem um repertório alimentar mais restrito que consiste em cerca de dois terços do número de alimentos que as crianças com desenvolvimento típico. A seletividade alimentar, encontrada com mais frequência em crianças com TEA, resultou em ingestão diferente de micronutrientes em comparação com os controles (TOMOVA et al., 2020)

É muito comum as crianças autistas possuírem deficiências nutricionais, pois a maioria apresenta uma alimentação monótona. Porém, mesmo que a criança possua uma dieta variada e adequada nutricionalmente, ela precisa ser capaz de executar três funções básicas que, infelizmente, não são feitas pela maioria: digerir e quebrar adequadamente o alimento até uma forma absorvível, absorver os nutrientes através do Trato gastrointestinal saudável e converter os nutrientes em uma forma utilizável em nível celular (CAETANO; GURGEL, 2018).

Os artigos, selecionados e incluídos nessa revisão, permitiram a obtenção de achados importantes que fundamentaram as evidências da ligação entre autismo e deficiência de micronutrientes e sua relação com padrões alimentares seletivos, alimentação monótona e dificuldades para digerir, absorver e metabolizar alguns alimentos. Nesse contexto, as dificuldades de alimentação na população estudada podem ser amenizadas por meio da suplementação de micronutrientes essenciais como Vitamina D, B12, Cálcio e Ferro, dentre outros. E os profissionais da área de saúde como nutricionistas e médicos são fundamentais para corrigir a inadequação nutricional e promover qualidade de vida a essa população.

## 5 CONCLUSÃO

Os presentes resultados do estudo demonstraram consistentemente que a deficiência de micronutrientes é um fato presente na população TEA. Os mecanismos que envolvem a associação entre a deficiência dos micronutrientes estudados e TEA ainda precisam ser elucidados. Com base nos resultados deste estudo, entende-se que a seletividade alimentar é uma provável causa da deficiência de micronutrientes, já que resulta em ingestão inadequada de nutrientes

O Nutricionista é indispensável em ações de educação nutricional visando promover práticas autônomas e voluntárias de hábitos alimentares saudáveis. Seu papel é relevante no tratamento e na prevenção das deficiências e desequilíbrios nutricionais que acometem os autistas.

Esforços multidisciplinares devem ser feitos para identificar e tratar os problemas nutricionais dos autistas, como a implementação de políticas públicas voltadas para melhoria da qualidade de vida dos mesmos. A inclusão dos autistas em programas públicos de alimentação, nutrição e de segurança alimentar é uma necessidade urgente.

Mais estudos científicos de boa qualidade são necessários para elucidar questões relacionadas com comportamento alimentar, deficiência de micronutrientes e desequilíbrios nutricionais em pessoas autistas.

## REFERÊNCIAS

- AL-DEWIK, N. et al. Overview and Introduction to Autism Spectrum Disorder (ASD). **Adv Neurobiol**, v. 24, p. 3–42, 2020. Citado na página 8.
- ALTUN, H. et al. The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. **Clin Psychopharmacol Neurosci**, v. 16, n. 4, p. 383–390, Nov 2018. Citado 5 vezes nas páginas 13, 15, 17, 19 e 28.
- ANDERLE, Tiago Valli; MELLO, Elza Daniel de. Autismo : aspectos nutrológicos das dietas e possível etiologia. **International Journal of Nutrology**, v. 11, p. 66–70, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 27.
- 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**, v. 9, n. 3, p. 227–233, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 13, 16 e 26.
- BHANEARI, R.; PALIWAL, J. K.; KUHAD, A. Dietary Phytochemicals as Neurotherapeutics for Autism Spectrum Disorder: Plausible Mechanism and Evidence. **Adv Neurobiol**, v. 24, p. 615–646, 2020. Citado na página 8.
- CAETANO, Maria Vanuza; GURGEL, Daniel Cordeiro. Perfil nutricional de crianças portadoras do transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fundacao Edson Queiroz, v. 31, n. 1, p. 1–11, fev. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5020/18061230.2018.6714>>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 28.
- CHIDAMBARAM, S. B. et al. Autism and Gut-Brain Axis: Role of Probiotics. **Adv Neurobiol**, v. 24, p. 587–600, 2020. Citado na página 8.
- DE, Nathália et al. Possível relação das alterações dietéticas de micronutrientes com a sintomatologia comportamental no distúrbio do espectro autista possible relationship of dietary changes in micronutrients with behavioral symptoms in autistic spectrum disorder. p. 37–45, 12 2019. Citado 7 vezes nas páginas 13, 14, 17, 19, 20, 21 e 24.
- DEB, S. et al. Natural Products and Their Therapeutic Effect on Autism Spectrum Disorder. **Adv Neurobiol**, v. 24, p. 601–614, 2020. Citado na página 8.
- ELOBEID, T.; MOAWAD, J.; SHI, Z. Importance of Nutrition Intervention in Autistic Patients. **Adv Neurobiol**, v. 24, p. 535–545, 2020. Citado na página 8.
- FILON, "Joanna; FARBISZEWSKA, Jolanta Ustymowicz; KULAK", Elzbieta Krajewska. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder. **BMC Public Health**, Springer Science and Business Media LLC, v. 20, n. 1, mar. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12889-020-08496-w>>. Citado 3 vezes nas páginas 9, 20 e 22.

MEGUID, N. et al. Dietary Patterns of Children with Autism Spectrum Disorder: A Study Based in Egypt. **Open Access Maced J Med Sci**, v. 3, n. 2, p. 262–267, Jun 2015. Citado 3 vezes nas páginas 8, 22 e 27.

MIERAU, Susanna B.; NEUMEYER, Ann M. Metabolic interventions in autism spectrum disorder. **Neurobiology of Disease**, v. 132, p. 104544, 2019. ISSN 0969-9961. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996119302128>>. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 23.

RANJAN, Sobhana; NASSER, Jennifer A. Nutritional Status of Individuals with Autism Spectrum Disorders: Do We Know Enough? **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 4, p. 397–407, 07 2015. ISSN 2161-8313. Disponível em: <<https://doi.org/10.3945/an.114.007914>>. Citado 6 vezes nas páginas 9, 14, 18, 21, 24 e 28.

ROBEA, Madalina-Andreea; LUCA, Alina-Costina; CIOBICA, Alin. Relationship between vitamin deficiencies and co-occurring symptoms in autism spectrum disorder. **Medicina**, MDPI AG, v. 56, n. 5, p. 245, maio 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/medicina56050245>>. Citado 7 vezes nas páginas 9, 13, 14, 17, 18, 20 e 23.

SONG, L. et al. Vitamin D Supplementation is Beneficial for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. **Clin Psychopharmacol Neurosci**, v. 18, n. 2, p. 203–213, May 2020. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 15.

TOMOVA, A. et al. The Influence of Food Intake Specificity in Children with Autism on Gut Microbiota. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 8, Apr 2020. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 28.

TRUDEAU, M. S. et al. Dietary and Supplement-Based Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Autism Spectrum Disorder. **Nutrients**, v. 11, n. 8, Aug 2019. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 17.

TSUJIGUCHI, H. et al. Relationship between Autistic Traits and Nutrient Intake among Japanese Children and Adolescents. **Nutrients**, v. 12, n. 8, Jul 2020. Citado 4 vezes nas páginas 8, 20, 23 e 25.

UCAR, N. et al. How 25(OH)D Levels during Pregnancy Affect Prevalence of Autism in Children: Systematic Review. **Nutrients**, v. 12, n. 8, Jul 2020. Citado na página 9.

VARTANIAN, C. Overview of Nutritional Therapy for Autism Spectrum Disorder. **Adv Neurobiol**, v. 24, p. 527–534, 2020. Citado na página 8.

S, ENGENC, E.; KIYKIM, E.; SALTİK, S. Vitamin D levels in children and adolescents with autism. **J Int Med Res**, v. 48, n. 7, p. 300060520934638, Jul 2020. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 16.