

Ângela Maria Magalhães Almeida

Cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ângela Maria Magalhães Almeida

Cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ângela Maria Magalhães Almeida

Cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo

(Ângela Maria Magalhães Almeida)

Trabalho Complementar apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
licenciado em Ciências da Nutrição

Orientadora:
Professora Doutora Cláudia Silva

Lista de Abreviaturas

PEA – Perturbações do Espectro do Autismo

PDD-NOS – Transtorno Invasivo do Desenvolvimento-Sem Outra Especificação

DSM-V – Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças mentais: 5ª edição

GI – Gastrointestinais

DSM-IV TR – Texto de Revisão do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças mentais: 4ª edição

DT – Desenvolvimento típico

AD – Atraso de desenvolvimento

TCM – Triglicerídeos de Cadeia Média

LIPS – Escala Internacional Leiter de Desempenho

ITPA – Teste de habilidade psicolinguística de Illinois

DIPAB - Instrumento Dinamarquês para medição dos traços autistas

ATP – Trifosfato de adenosina

NADH - Dinucleótido de nicotinamida e adenina

NADPH - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

SRS-P - Escala de capacidade de resposta social preenchida pelos pais

CBCL – *Checklist* de comportamento infantil

AG – Ácidos gordos

AA – ácido araquidónico

EPA – ácido eicosapentanóico

DHA – ácido docosahexanóico

ng/ml – Nanograma por mililitro

25(OH)D – 25-hidroxi-vitamina D

DP – Desvio-Padrão

Cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo

Ângela Almeida¹; Cláudia Silva²

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa.

2. Orientadora do trabalho complementar. Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Autor para correspondência:

Ângela Maria Magalhães Almeida

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 | 4200 – 150 Porto

Tel. +351 225074630; E-mail: 26160@ufp.edu.pt

Título resumido: Perturbações do espectro do autismo, Cuidados alimentares e nutricionais.

Contagem de palavras: 7491

Número de tabelas: 9

Conflito de interesses: Nada a declarar.

Resumo

As Perturbações do Espectro do Autismo (PEA) compreendem uma série de distúrbios do desenvolvimento neurológico, sendo que uma adequada intervenção alimentar ou nutricional pode contribuir para minimizar alguns dos comportamentos associados à doença. Com este trabalho, pretendeu-se realizar uma breve revisão da literatura sobre quais os cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo e a sua importância na prevenção e melhoria dos sintomas da doença. Para tal, foi realizada uma revisão da literatura na base de dados *PubMed*, com recurso às palavras-chave “Autism AND Diet”, “Autism AND dietary therapy”, “Autism AND Nutrition”, “Autism AND Nutrition Care”, “Autism AND Vitamin D”, “Autism Spectrum disorder AND Nutritional care”, “Autism Spectrum disorders AND omega-3 fatty acids” e “Autism Spectrum Disorders AND folic acid”. A pesquisa originou 744 artigos, tendo sido selecionados 40 artigos. Os resultados revelaram que as crianças com PEA apresentam uma ingestão reduzida de fibra, cálcio, colina, potássio e vitamina D e K, podendo dever-se à seletividade alimentar e, em particular, à recusa alimentar presente e característica das crianças com PEA, conduzindo a uma inadequação dietética maior nestas do que nas sem PEA. Também se observou que a suplementação em vitamina D, B₉ e ómega-3 exerce um papel essencial na fase pré-natal e na fase de infância das crianças, bem como a dieta isenta em glúten, em particular. Estes resultados permitem concluir que a suplementação em vitaminas e minerais e o recurso a terapias dietéticas conduz à redução do risco de autismo e à melhoria da sintomatologia da doença, provando a importância da intervenção alimentar no autismo.

Palavras-chave: Perturbações do espectro do autismo, intervenção alimentar, suplementação, terapias dietéticas.

Abstract

The Autism Spectrum Disorders (ASD) comprise a number of neurodevelopmental disorders, and adequate food or nutritional intervention may help to minimize some of the behaviors associated with the disease. This work was intended to conduct a brief review of the literature about which food and nutritional care in autism spectrum disorders and their importance in the prevention and improvement of disease symptoms. This requires a review of the literature in the PubMed database, using the keywords "Autism AND Diet", "Autism AND dietary therapy", "Autism AND Nutrition", "Autism AND Nutrition Care", "Autism AND Vitamin D", "Autism Spectrum disorders AND Nutritional care", "Autism Spectrum disorders AND omega-3 fatty acids" and "Autism Spectrum Disorders AND folic acid". The search yielded 744 articles, having been selected 40 articles. The results revealed that children with ASD have a reduced intake of fiber, calcium, choline, potassium and vitamin D and K, which may be due to food selectivity and, in particular, the refusal feed present and characteristic of children with ASD, leading to a greater faulty diet in this children than in those without ASD. It was also observed that supplementation with vitamin D, B₉ and omega-3 plays an essential role in the prenatal period and infancy stage of children as well as gluten-free diet, in particular. These results suggest that supplementation with vitamins and minerals and the use of dietary therapy leads to reduced risk of autism and to improve the symptoms of the disease, proving the importance of dietary intervention in autism.

Keywords: autism spectrum disorders, dietary intervention, supplementation, dietary therapies

1. Introdução

Em 1943, o psicólogo Leo Kanner relatou pela primeira vez uma perturbação de desenvolvimento na infância a que chamou de autismo¹. Definiu três sintomas-padrão: dificuldade em usar a linguagem para comunicar; desenvolvimento anormal da reciprocidade social e desejo por monotonia (por rituais repetitivos ou intensos interesses circunscritos), conhecidos pela Tríade de Kanner¹.

As Perturbações do Espectro do Autismo (PEA), também designada por autismo e Transtornos Invasivos do Desenvolvimento², compreendem uma série de distúrbios do desenvolvimento neurológico³, nomeadamente o Autismo, Síndrome de Asperger e o Transtorno Invasivo do Desenvolvimento-Sem Outra Especificação (PDD-NOS), segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-V), publicada em 2013^{2,4}. Caracterizam-se por défices persistentes na comunicação e interação social e comportamentos, interesses e atividades restritas e repetitivas^{5,6}. Estas condições ocorrem desde a infância até à fase adulta, podendo ter um impacto na integração social e aprendizagem⁷. A prevalência atual da doença é de 1 em 68 crianças nos EUA^{8,9}, tendo quadruplicado nos últimos 20 anos e sem uma causa ainda definida¹⁰.

O desenvolvimento e expressão das PEA é o resultado da interação de fatores epigenéticos, genéticos e ambientais⁹ (como fatores alimentares e nutricionais)⁸, encontrando-se relação entre as disfunções metabólicas e as PEA¹¹. A ação de fatores ambientais como as infeções pré-natais, teratogenia e exposição aos poluentes do ar parecem também estar associados com o risco de aparecimento de PEA⁸. Os fatores genéticos são um fator de pré-disposição ao aparecimento da doença do autismo, confirmados por estudos realizados em gémeos mas, no entanto, é possível que a maioria dos casos de PEA e dos seus sintomas derivem de eventos não-genéticos¹.

A comunicação entre o intestino e o cérebro, com a possibilidade de alterações na barreira intestinal, pode também fazer parte da patogénese do autismo. Isto porque a disbiose das bactérias do intestino (supercrescimento da *Clostridia* e diminuição das Bifidobacterias) pode ter aqui algum papel ao influenciar aspetos como o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso¹²⁻¹⁵.

A doença manifesta-se usualmente nos primeiros três anos de vida, apesar do autismo poder ter sido originado durante a vida pré-natal³. Ocorre mais frequentemente nos homens do que nas mulheres (4:1)^{3,9}, apesar destas apresentarem sintomas mais intensos³. As crianças com PEA apresentam, muitas vezes, infeções nos ouvidos, aumento do uso de antibióticos, obstipação, distúrbios gastrointestinais (GI) e comportamentos como a auto-lesão, birras graves, problemas alimentares, agressão e distúrbios do sono¹⁶. As crianças autistas enfrentam desafios quanto a habilidades de vida ou de adaptação fazendo com que, em adultos, variem entre total dependência e situação de emprego de sucesso, mesmo que raramente¹. Apresentam uma curta expectativa de vida, podendo a morte decorrer de convulsões (com a epilepsia presente em 1/3 dos autistas), disfunção do sistema nervoso, sufocação ou afogamento¹.

A causa e a cura do autismo são desconhecidas mas, uma adequada intervenção alimentar ou nutricional pode contribuir para minimizar alguns dos comportamentos associados à doença¹. Contudo, somente há pouco tempo se começaram a estudar os comportamentos alimentares e a qualidade da alimentação e da nutrição no tratamento do autismo, através de relatos de casos e uma limitada publicação de dados⁴. A comparação entre estudos não é fácil e não há ferramentas de rastreio nutricional específicas para as PEA⁴.

A alimentação e a nutrição parecem ter alguma importância na prevenção ou melhoria dos sintomas do autismo e, como tal, irá ser feita uma revisão da literatura sobre o efeito das terapias dietéticas e, em particular, o papel dos suplementos dietéticos em vitamina B₉, vitamina D e ácidos gordos (AG) ómega-3 nas PEA.

2. Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura utilizando como base de dados a *PubMed* e com recurso às palavras-chave “Autism AND Diet”, “Autism AND dietary therapy”, “Autism AND Nutrition”, “Autism AND Nutrition Care”, “Autism AND Vitamin D”, “Autism Spectrum disorder AND Nutritional care”, “Autism Spectrum disorders AND omega-3 fatty acids” e “Autism Spectrum Disorders AND folic acid”

Os critérios de inclusão envolveram os artigos que abordassem tópicos relacionados com as PEA, tal como os critérios de diagnóstico, possíveis fatores causais e de prevenção/melhoria (nutricionais, genéticos e ambientais) do autismo e, ainda, todos aqueles referentes aos últimos 5 anos. Foram excluídos os artigos que se encontravam repetidos nas pesquisas e que estivessem escritos em línguas que não a portuguesa, espanhola e inglesa. O uso das oito palavras-chave originou 744 resultados, com 705 artigos rejeitados através dos fatores de exclusão estipulados e, então, 40 artigos selecionados no fim.

3. PEA e diagnóstico: dificuldades decorrentes da DSM-V

O Autismo, o síndrome de Asperger e os PDD-NOS foram classificados numa só desordem contínua de sintomatologia de suave a grave (PEA)⁴, proposta pela DSM-V^{2,4}. Esta situação implicou, no entanto, comparativamente com o Texto de Revisão da 4ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-IV TR), de 2000, dificuldades na classificação do síndrome de Asperger^{4,5}, devido à atual abordagem de três níveis de severidade na DSM-V (“a necessitar de suporte”, “a

necessitar de suporte substancial” e “a necessitar de suporte muito substancial”) não permitir a divisão de pacientes com autismo em grupos homogéneos⁵.

4. Papel do nutricionista e cuidados nutricionais nas PEA

De acordo com a Academia de Nutrição e Dietética, os cuidados nutricionais prestados são essenciais para todas as pessoas com dificuldades de desenvolvimento, envolvendo a avaliação de fatores ambientais, económicos e sociais; fatores bioquímicos, clínicos e antropométricos; preocupações dietéticas e capacidades de auto-alimentação⁴. As atividades realizadas, em comunhão com a família/cuidadores e a equipa de cuidados, podem envolver: uma *terapia nutricional e prescrições de dieta*; uma *gestão de deficiências nutricionais* e, por último, cuidados quanto ao *trato GI e controlo do peso* sendo que, a prevalência de disfunção GI - obstipação, diarreia, refluxo gastro-esofágico e dor abdominal - na população com PEA está estimada entre os 9% e os 70%, não se sabendo se é maior do que na população em geral¹⁷ e, que a prescrição de medicamentos como os anti-psicóticos atípicos é responsável pela obstipação e substancial ganho de peso⁴.

5. PEA e seletividade alimentar

As PEA podem representar um problema educacional e de saúde, afetando várias áreas como a alimentação¹⁰. A infância é um período em que as crianças experimentam novos sabores, comidas e texturas, sendo normal serem comedores seletivos¹⁰. No entanto, nesta perturbação tornam-se muito mais restritivas (podendo estender-se além do período da primeira infância)¹⁰. Crianças com doenças na gama do espectro do autismo, sofrem de mais problemas alimentares do que as crianças de desenvolvimento típico (DT)¹⁸.

Fatores comportamentais como a seletividade alimentar (autistas poderão ter preferências alimentares rígidas, aceitando apenas uma porção limitada de alimentos ou tipo destes) e as dificuldades de alimentação idiossincráticas estão muitas vezes presentes em crianças com PEA⁴. Uma textura de alimentos firme, preferência de cores, aversões, relutância em experimentar novos alimentos e recusa destes (especialmente vegetais), cheiro e temperatura são fatores contributivos e, muito mais comuns na população com autismo do que na população em geral^{10,4}. Estes desafios podem facilmente traduzir-se em deficiências nutricionais o que, por sua vez, podem comprometer o normal funcionamento comportamental e cognitivo⁴.

Segundo relatos de pais de crianças com PEA, estas são “comedoras” altamente seletivas que podem estar restritas a apenas cinco menus¹⁰ levando, por ingestão inadequada de nutrientes a: falta de variedade na dieta (monotonia alimentar), menor consumo de frutas e vegetais, maior consumo de bebidas adoçadas e preferência por refeições com elevada densidade energética e pobres em nutrientes¹⁸ (nomeadamente a preferência por hidratos de carbono)¹⁰. A recusa alimentar (número de alimentos recusados daqueles oferecidos) também tem sido vista como parte integrante da seletividade alimentar¹⁸.

Um estudo elaborado por Hubbard et al.¹⁸ em 53 crianças com PEA e 58 crianças com DT, ambas entre os 3 e os 11 anos, avaliou a recusa alimentar com base nas características dos alimentos (através da percentagem (%) de alimentos recusados em relação aos oferecidos) (Tabela 1) e a ingestão de frutas e vegetais.

Verificou-se que havia diferenças significativas no sentido das crianças com PEA serem mais propensas a recusar alimentos baseadas na sua textura/consistência, sabor/cheiro, marca e mistura de alimentos. Não houve diferenças significativas, entre ambos os grupos, nas categorias de alimentos referentes à cor, temperatura e alimentos a tocarem outros alimentos¹⁸. Não foi evidenciado, ainda, que a ligação entre as características dos alimentos e o consumo de frutas e vegetais diferissem entre crianças com PEA e crianças de DT ($p>0,05$)¹⁸.

Tabela 1. Percentagem de recusa alimentar em crianças com PEA e de DT

<u>Recusa alimentar com base em:</u>	Crianças com PEA	Crianças de DT	Valor de <i>p</i>
Textura/Consistência	77,4	36,2	<0,0001
Temperatura	30,2	24,1	0,47
Cor	15,1	12,1	0,64
Forma	11,3	1,7	0,05
Marca	15,1	1,7	0,01
Sabor/Cheiro	49,1	5,2	<0,0001
Alimentos misturados	45,3	25,9	0,03
Alimentos a tocarem outros alimentos	20,8	17,2	0,64

6. Ingestão de nutrientes nos PEA

As crianças com PEA têm comportamentos alimentares distorcidos e consomem uma dieta restrita em comparação com os pares típicos sendo que, o impacto desta situação no seu estado nutricional é desconhecido^{6,19}. Um estudo realizado por Hyman et al.¹⁹ para avaliar as deficiências e excessos de nutrientes em 252 crianças com PEA e sem PEA, entre os 2 e os 11 anos obteve, no geral, quantidades similares de nutrientes consumidos. Contudo, a ingestão de nutrientes foi menor em algumas faixas etárias em crianças com PEA (Tabela 2)¹⁹. Neste estudo, as recomendações de ingestão de vitamina K e E eram atingidas por uma grande percentagem de crianças com PEA,

mas poucas, em ambos os grupos, atingiam as recomendações de fibra, colina, cálcio, vitamina D e K e potássio¹⁹. Encontraram-se ingestões excessivas de sódio, vitamina B₉ e A, manganês, zinco, selénio e cobre em determinadas idades, mas não havia diferenças em termos de atingimento das recomendações nutricionais entre as crianças com PEA em dietas restritas ou não ($p=0,55$)¹⁹. No entanto, as crianças em dietas restritas apresentaram maior probabilidade de baixo peso do que aquelas em dietas não restritas ($p=0,02$)¹⁹.

Tabela 2 - Consumo de nutrientes e estado ponderal em crianças com PEA

	2-5 anos	4-8 anos	5-11 anos	6-11 anos	9-11 anos
Crianças com PEA	Maior excesso de peso ($p<0,005$) e obesidade ($p<0,001$)	Menor energia, vitamina A e C e zinco	Maior baixo peso	Maior baixo peso ($p<0,05$)	Menor consumo de fósforo

Um outro estudo, de Graf-Myles et al.⁶, abordou a ingestão de nutrientes e grupos alimentares em 69 crianças com autismo, 37 de DT e 14 com atraso de desenvolvimento (AD), com idades entre os 1 e os 6 anos. Pretenderam avaliar a qualidade da dieta em geral e o impacto de uma restrição dietética tendo, para tal, os nutrientes sido avaliados através de um registo alimentar de três dias e entrevista (vitamina A, B₆, B₁₂, C, D, E, tiamina, riboflavina, niacina, folato, proteínas, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, cobre, zinco e selénio). Neste estudo encontraram-se os seguintes resultados: o grupo do AD e do autismo não diferiram na ingestão de nutrientes, mas ingeriam menos cálcio em comparação com o grupo de DT; o grupo do autismo revelou uma maior percentagem de energia proveniente das gorduras monoinsaturadas e uma menor ingestão de vitamina A e D, riboflavina, folato e cálcio

(este último por possível baixa ingestão de produtos lácteos) do que o de DT apesar de, apenas as diferenças de cálcio nos grupos terem sido associadas a uma ingestão inadequada; a dieta de restrição foi responsável pela maioria das diferenças entre o grupo do autismo e de DT sendo que, dentro do autismo, foi associada à diminuição da ingestão de tiamina, riboflavina, niacina, folato, cálcio, fósforo, ferro e selénio e, a uma maior ingestão de vitamina E e maior percentagem de energia proveniente de gorduras mono e polinsaturadas⁶. No entanto, mesmo as crianças com autismo que não se encontravam em dieta de restrição tiveram uma ingestão de cálcio inferior e inadequada, em comparação com as do DT, bem como de folato, grãos de cereais e produtos lácteos⁶. No geral, todos os grupos apresentaram ingestão inadequada de fibra, vitamina D e vegetais⁶.

7. Desordens metabólicas na maternidade e o risco de autismo

As anormalidades clínicas observadas antes e durante a gravidez podem levar a disfunções comportamentais e neurológicas³. O resultado de uma exposição pré-natal à obesidade materna, diabetes, hipertensão arterial, excessivo ganho ponderal gestacional e alimentação materna pouco saudável têm consequente impacto na prole²⁰. Num estudo realizado por Krakowiak et al. (*cit in* A. Kawicka e B. Regulska-Ilow, 2013; Rivera et al., 2015)^{3,20} avaliou-se a associação entre a incidência de doenças metabólicas durante a gravidez (diabetes, hipertensão arterial e obesidade) e a prevalência do risco de autismo em crianças. O risco de autismo, bem como de outras desordens do desenvolvimento, aumenta nas mães obesas e com diabetes tipo II³. Adicionalmente, as crianças com PEA, deficiências de desenvolvimento e deficiência intelectual têm uma prevalência de obesidade tão ou mais elevada do que seus pares com DT²¹, devendo-se começar a adequar dietas em crianças autistas com obesidade e excesso de peso, decorrentes de uma nutrição desadequada³.

8. PEA: terapias dietéticas

A alimentação e a nutrição são importantes na gestão do autismo^{1,4}, justificando os cuidados dietéticos individualizados no momento do seu tratamento pois, cada criança com PEA tem uma combinação de anormalidades clínicas e laboratoriais que lhe são próprias^{1,3}. Uma apropriada intervenção dietética permite um maior alívio dos sintomas da doença, devendo ser complementada com terapia comportamental e farmacoterapia^{3,22}. As terapias dietéticas têm sido usadas numa variedade de doenças neurológicas, estando o autismo aqui incluído²³.

A *Dieta de Feingold* (dieta de restrição que promove a remoção de aditivos alimentares das refeições diárias e a eliminação de produtos com substâncias nocivas³), a *Dieta de baixo teor em oxalatos* (ingestão de oxalatos na dieta do paciente autista é limitada para 40-50 mg/dia, devendo evitar alimentos como os espinafres, cacau, raspas de limão, uvas pretas, bagas, aveia, trigo, castanhas de caju, avelãs e mirtilos e suplementada com a arginina, taurina, vitamina A e E, glucosamina, glutatona, tiamina, magnésio, CoA, citrato, cálcio e zinco)³, a *Dieta específica dos Hidratos de Carbono* (dieta natural à base de açúcares simples e usada como meio de tratamento dos sintomas GI e resolução dos problemas comportamentais em pessoas com autismo, promovendo a ingestão de: monossacarídeos provenientes do mel, fruta, iogurtes feitos em casa e de alguns vegetais como o repolho, couve-flor, cebolas e espinafres; de carnes, queijo natural e ovos e, ainda, de amêndoas, castanha-do-pará, nozes, lentilhas embebidas e feijões)^{24,3} e a *Dieta Cetogénica* (alimentação à base de um alto teor de gordura, com quantidade adequada de proteínas para o crescimento mas com níveis insuficientes de hidratos de carbono para as necessidades metabólicas levando a que o organismo utilize, em primeiro lugar, a gordura como fonte de energia)¹¹ são intervenções dietéticas usadas no autismo sendo que, no entanto, uma outra Dieta – a *isenta em glúten e*

caseína - é que se apresenta, muitas vezes, como o ponto de partida para o tratamento dietético dos pacientes autistas³.

8.1 Dieta isenta em glúten e caseína

A dieta isenta em glúten e caseína é uma dieta de eliminação^{1,3,24} inserida na categoria das terapias complementares e alternativas cada vez mais usadas pelos pais das crianças com PEA⁷ e, usada na melhoria do comportamento e/ou sintomas GI⁶. Consiste na remoção por inteiro do glúten (proteína constituinte do trigo, da cevada, da aveia e do centeio) e da caseína (principal proteína do leite e de todos os produtos lácteos)^{3,24}, apesar da eliminação de ambos da dieta não ser fácil, quer por ser um desafio para os pais identificar produtos alimentares sem glúten e caseína e, ainda, pelo fato das dietas de restrição serem mais caras do que as ditas habituais⁷. Um estudo de Knivsberg et al. de 2002 (*cit in* Millward et al., 2014; Srinivasan, 2009)^{7,24} com a duração de 12 meses num grupo de 20 crianças autistas em que, a idade média do grupo de intervenção foi de 91 meses e a faixa etária média do grupo de controlo foi de 86 meses, avaliou os efeitos de uma dieta isenta em glúten e caseína *versus* uma dieta normal. Observou-se que todas as 20 crianças autistas (10 com dieta isenta em glúten e caseína e 10 com dieta normal) apresentavam níveis anormais de péptidos da caseína e glúten na urina. Estes têm um papel na patogénese da desordem do autismo, podendo a fisiopatologia e psicologia deste ser explicada pela excessiva atividade opióide destes péptidos, levando aos comportamentos notados nas PEA^{7,25}. O estudo (Tabela 3) avaliou as capacidades cognitivas, através do *Leiter International Performance Scale* (LIPS); as capacidades linguísticas, através do *Illinois Test of Psycholinguistic Ability* (ITPA); os traços autistas, através de um instrumento Dinamarquês para Medição dos Traços Autistas (DIPAB) e as capacidades motoras, através do *Movement Assessment*

Battery for Children, após a implementação de uma dieta isenta em glúten e caseína e de uma dieta normal⁷.

Tabela 3. Valores médios dos parâmetros de avaliação para a dieta isenta em glúten e caseína e dieta normal

	Dieta isenta em glúten e caseína (n=10)	Dieta normal (n=10)	Valor de <i>p</i>
Capacidade cognitiva	86,7	74,30	0,45
Capacidade linguística	6,20	4,50	0,006
Traços autistas	5,60	11,20	0,001
Capacidade motora	26,3	27,80	0,78

Observou-se que o desenvolvimento foi significativamente maior nas 10 crianças “expostas” à dieta isenta em glúten e caseína, ao apresentarem significativamente menores traços autistas e uma maior capacidade comunicativa e linguística sendo que, em contrário, a diferença de valores não foi significativa quanto aos problemas motores e função cognitiva⁷.

9. Suplementos alimentares

Na teoria de *Pauling*, os transtornos mentais podem derivar de problemas como a dieta, deficiência em vitaminas e/ou minerais, de fatores genéticos e de reações bioquímicas³. A suplementação em vitaminas e minerais pode ser uma importante terapia para a maioria das crianças e adultos com autismo, em um estudo elaborado por Adams et al.²⁶ em 141 crianças e adultos com autismo e um subgrupo destas com 53 crianças entre os 5 e os 16 anos. Confirmou-se o contributo da suplementação oral em

vitaminas e minerais na melhoria do estado nutricional e metabólico das crianças com autismo (ao nível da metilação, glutatona, stress oxidativo, sulfatação, ATP, NADH e NADPH), podendo esta ser administrada em conjunto com terapias comportamentais ou da fala²⁶. A suplementação em probióticos, vitamina A, vitamina B₆ (piridoxina) juntamente com a suplementação de magnésio, vitamina B₉ (ácido fólico), vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina D, zinco, ferro e ácidos gordos (AG) ómega-3 têm vindo a mostrar efeitos positivos na melhoria de alguns dos sintomas do autismo³.

9.1. Ácidos gordos ómega-3

Os AG ómega-3 (ácido linolénico) e ómega-6 (ácido linoleico) são AG polinsaturados essenciais, tendo que ser obtidos por ingestão devido ao facto de não os conseguirmos metabolizar⁸.

No estudo de YP Ooi et al.²⁷ (Tabela 4) foram observadas melhorias significativas em sintomas das PEA pela Escala de Capacidade de Resposta Social Preenchida pelos Pais (SRS-P), tais como a consciência, cognição, comunicação, motivação social e maneirismos autistas ($p < 0,01$) e, ainda, em dois sintomas avaliados pela *Checklist* de Comportamento infantil (CBCL): problemas sociais e problemas de atenção ($p < 0,05$). Foram avaliados, no pós-tratamento, os níveis sanguíneos de AG presentes nos participantes, observando-se uma diminuição significativa de ácido araquidónico (AA) e ácido eicosapentanóico (EPA) e um aumento na percentagem de ómega-3²⁷. As mudanças positivas nos níveis sanguíneos de ómega-3 e total de AG altamente insaturados ($p = 0,03$) e ómega-3 e ácido docosahexanóico (DHA; $p = 0,02$) foram associadas com uma diminuição na severidade dos comportamentos estereotipados ou interesses restritos e, a maior percentagem de ómega-6 e EPA relacionou-se com o aumento da consciência social ($p = 0,02$)²⁷.

Tabela 4. Papel de intervenção dos AG ómega-3 nas PEA

Autores e ano	Objetivo	Participantes	Métodos
YP Ooi et al. ²⁷ (2015)	Averiguar a eficácia e segurança de uma suplementação em AG ómega-3 entre crianças com PEA	n= 41 crianças e adolescentes entre os 7-18 anos (36 rapazes e 5 raparigas com idade média = 11,66; DP =3,05) , diagnosticados com PEA	Suplementação em ómega-3, duas vezes ao dia (=1g/dia), num período de doze semanas, em crianças com PEA

Os resultados vão de encontro à literatura já existente ao sugerirem que a suplementação em AG está correlacionada com mudanças positivas nos sintomas nucleares de PEA. Os ómega-3 e ómega-6 influenciam o estado imune^{8,27} e, níveis ótimos da razão ómega-6:ómega-3 podem ser benéficos na redução do risco de doenças crónicas²⁷, uma vez que os ómega-3 são precursores anti-inflamatórios e os ómega-6 precursores pró-inflamatórios^{8,27}. Quando há desequilíbrio nesta razão, podem surgir comportamentos anormais, principalmente no início da vida, que afetam o desenvolvimento cerebral do feto e conduzem a um aumento do risco de autismo^{8,28}. Contudo, não há certezas quanto ao facto destas melhorias terem sido devidas à suplementação em ómega-3 ou se são devido a outros fatores²⁷. Estas dúvidas poderão ser esclarecidas em estudos futuros, onde se efetuem medições dos níveis sanguíneos de AG numa amostra com PEA e com um maior tempo de seguimento, para que se possa determinar a eficácia da suplementação em AG²⁷. No entanto, a suplementação em ómega-3 nas crianças com PEA é encorajada neste estudo²⁷, tal como também no estudo de Lyall et al.²⁸, cujos resultados revelaram que ingestão materna aumentada de ómega-6 pode diminuir o risco de autismo na prole e que, uma muito baixa ingestão de ómega-3 e ómega-6, podem aumentar o risco desta perturbação.

Estes resultados são contraditórios aos expostos no artigo de Mankad et al.²⁹ (Tabela 5) que, após período de avaliação, não apoia a hipótese de que a suplementação em níveis elevados de ómega-3 em jovens crianças com PEA tenha efeitos sobre os sintomas da doença ou sobre a função adaptativa. Ao existirem dados anteriores que suportam o efeito protetor que a ingestão de suplementos em ómega-3 tem na doença, em crianças, esta disparidade de resultados entre os dois artigos pode ser explicada pelas limitações quanto ao tamanho da amostra e pela escassez de medidas com foco na sintomatologia nuclear do autismo para a faixa etária em avaliação, no estudo de Mankad et al.²⁹.

Tabela 5. Estudo aleatorizado sobre a suplementação em ómega-3 em crianças

Autores e ano	Objetivo	Participantes	Métodos
Mankad et al. ²⁹ (2015)	Avaliar o uso de suplementos em ómega-3 (EPA+DHA) no tratamento de autismo em crianças com PEA	n= 38 (crianças com PEA, entre os 2-5 anos)	Administração, por 6 meses, de ómega-3 (1,5g) vs. placebo

9.2. Vitamina B₉

A vitamina B₉ (ácido fólico) tem um papel indispensável no desenvolvimento, na manutenção e na função cerebral e na síntese de lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, neurotransmissores e hormonas³⁰. Quando em défice, é comum em indivíduos com epilepsia e disfunção intestinal³, beneficiando o autismo associado à síndrome de X-frágil¹. A suplementação com vitamina B₉ associou-se a uma menor incidência de autismo num estudo realizado em cerca de 85.000 crianças³⁰.

Um artigo de revisão elaborado por Lyall et al.³¹ sobre os fatores modificáveis (como a nutrição, abuso de substâncias e exposição a agentes ambientais) na fase de

pré-conceção e pré-natal relacionados com as PEA revelou que uma ingestão aumentada de certos suplementos (vitamina D, ácido fólico, ómega-3) estava associada a uma diminuição do risco de PEA, com maior evidência para a suplementação periconcepcional em B₉. Estes dados foram de encontro a um estudo anterior de Surén et al.³² (Tabela 6), realizado porque havia o conhecimento prévio de que a suplementação pré-natal em ácido fólico reduzia os defeitos do tubo neural em crianças^{33,32}. Verificou-se, nas crianças cujas mães foram suplementadas em vitamina B₉, uma menor frequência da existência de autismo (0,10% correspondente a 64/61.042) em comparação com as crianças com mães não expostas ao ácido fólico (0,21% correspondente a 50/24.134)³². A suplementação pré-natal em ácido fólico, na altura da conceção, parece diminuir o risco de autismo, mas não é possível estabelecer uma relação causal entre o ácido fólico e o autismo. São necessários mais estudos em diferentes populações, com tamanhos amostrais maiores e com diferentes métodos para que se confirme esta associação inversa³². Curiosamente, não se encontraram estudos que contrariem estes resultados.

Tabela 6. Uso materno de suplementação em B₉ e risco de autismo em crianças

Autores e ano	Objetivo	Participantes	Métodos
Surén et al. ³² (2013)	Avaliar a associação entre o uso pré-natal de suplementação em ácido fólico e o risco de desordem autista em crianças	n= 85, 176 (270 crianças com PEA: 114 com autismo, 56 com Síndrome de Asperger e 100 com PDD-NOS); idade média = 6,4 anos	Uso de ácido fólico 4 semanas antes a 8 semanas após o início da gravidez

9.3. Vitamina D

A ingestão alimentar fornece uma pequena quantidade de vitamina D pelo que é necessário obtê-la através de outras fontes, nomeadamente através da síntese cutânea

pela exposição à luz solar³⁴. A vitamina D, segundo *Kalueff* et al. (cit in *Kawicka e Regulska-Ilow*, 2013)³, além de efeitos neuro-protetores e influência na interação de neurotransmissores no cérebro e a nível hormonal (com repercussões nos comportamentos dos pacientes)³, tem também um importante papel na síntese da serotonina, que é um neurotransmissor³⁵ e dos primeiros a aparecer no cérebro em desenvolvimento¹.

Num estudo feito por *Bener et al.*³⁶ (Tabela 7) os principais resultados demonstraram um valor médio de vitamina D (avaliada clinicamente e a nível laboratorial, no sangue) em crianças autistas muito menor do que o valor normal e uma diferença significativa nos valores médios de vitamina D entre o grupo do autismo ($18,39 \pm 8,2$, com mediana de 18) e as crianças do grupo controlo ($21,59 \pm 8,4$) ($p < 0,0001$) e com a mediana de 21 ($p = 0,004$). Além disso, houve também uma diferença significativa nos valores de vitamina D sérica entre as crianças com autismo e as crianças do grupo de controlo ($p=0,023$). No que respeita à distribuição da vitamina D, das 254 crianças com autismo, 14,2% tinham uma deficiência severa de vitamina D (<10 nanograma/mililitro – ng/ml), 43,7% tinham um nível moderado de deficiência (entre 10 e 20 ng/ml), 28,3% tinham um nível suave de deficiência (entre 20 e 30 ng/mL) e, apenas 13,8% de autismo tinham níveis deficientes (> 30 ng/mL)³⁶. Do mesmo modo, do total de 254 das crianças saudáveis, 8,3% tinham uma deficiência severa de vitamina D (<10 ng/ml), 37% tinham níveis moderados de deficiência (entre 10 e 20 ng/ml), 37,4% tinham um nível moderado de deficiência (entre 20 e 30 ng/ml), e apenas 17,3% tinham níveis suficientes (> 30 ng/mL)³⁶. A suplementação em vitamina D em crianças pode, então, representar um meio mais seguro e efetivo de redução do risco de autismo, sendo que outros testes mais relevantes são necessários, de futuro³⁶.

Tabela 7. PEA e a alta prevalência de deficiência em vitamina D

Autores e ano	Objetivo	Participantes	Métodos
Bener et al. ³⁶ (2014)	Relação entre o autismo e a Vitamina D e a diferença de vitamina D nas crianças com e sem autismo	n= 508 (254 crianças autistas e 254 crianças saudáveis): idade média (\pm DP, em anos) entre as crianças com autismo <i>versus</i> as crianças do grupo controle foi de $5,51 \pm 1,58$ contra $5,76 \pm 1,56$	Dados de manifestações clínicas e laboratoriais, história familiar, IMC, níveis séricos de 25(OH)D, cálcio, fósforo e magnésio; análise estatística

Esta observação foi também corroborada por um estudo anterior de Tostes et al.³⁷ (Tabela 8) onde, na verificação de níveis séricos de 25(OH)D em crianças com autismo, estes foram significativamente mais baixos ($26,48 \pm 3,48$ ng mL⁻¹) em comparação com crianças de DT ($40,52 \pm 3,13$ ng mL⁻¹) ($p < 0,001$), confirmando-se a importância da suplementação em vitamina D na gravidez e, em crianças com autismo e com baixos consumos de vitamina D. No entanto, estudos mais aprofundados são necessários para confirmar o papel profilático da vitamina D contra as PEA³⁷.

Tabela 8. Estudo sobre os níveis baixos de 25-hidróxi-vitamina D [25(OH)D] em crianças com PEA

Autores e ano	Objetivo	Participantes	Métodos
Tostes et al. ³⁷ (2012)	Confirmar associação entre autismo e baixos níveis séricos de vitamina D	n=48 (24 crianças com autismo e 24 crianças saudáveis em concordância de género e idade: idade média de $7,4 \pm 2,7$ anos e 7.2 ± 1.8 anos, respetivamente)	Avaliação dos níveis circulantes de 25(OH)D em pacientes pediátricos com autismo e em controlos com DT (Brasil)

Num terceiro estudo avaliado, o de Fernell et al.³⁸ (Tabela 9), observou-se que o nível médio de 25(OH)D foi significativamente menor nas crianças com PEA [24,0; Desvio-padrão (DP)=19,6] do que nos seus irmãos sem PEA (31,9; DP= 27,7) indicando, então, que níveis baixos de vitamina D podem atuar como um fator de risco para as PEA. É, no entanto, necessária a replicação em amostras mais alargadas e pesquisas sobre se a suplementação em vitamina D em mulheres grávidas pode, ou não, reduzir o risco de PEA na descendência³⁸.

Tabela 9. PEA e os baixos níveis de vitamina D ao nascimento

Autores e ano	Objetivo	Participantes	Métodos
Fernell et al. ³⁸ (2015)	Insuficiente atividade da vitamina D como um possível fator de risco de autismo e desordens do SNC	n= 58 pares de irmãos suecos, um com PEA e outro sem PEA (47 de Gotemburgo com etnicidades mistas e 11 de Estocolmo com raízes da Somália)	Análise de níveis de 25(OH)D nas manchas de sangue secas armazenadas no período pós-natal

10. Discussão de resultados/Conclusão

Após análise dos resultados anteriores relativos aos AG ómega-3, ácido fólico e vitamina D, verifica-se a necessidade de estudos em maior número e profundidade e recurso a um maior tamanho amostral, para comprovar as evidências relatadas e permitir avanços quanto à atividade dos três compostos nas PEA. Como nota adicional, o mesmo precisa também de acontecer em relação aos restantes exemplos de suplementos enunciados ao longo do trabalho pois, com base na pesquisa feita na *PubMed*, os resultados escassos apenas permitiram uma abordagem aos resultados para a vitamina D, B₉ e AG ómega-3, redundando numa abordagem incompleta de todos os

suplementos recomendados e constituindo, sem dúvida, a maior limitação no estudo dos suplementos alimentares ao longo deste trabalho.

Relativamente a outros tópicos abordados ao longo do tema, o facto das mulheres terem uma menor incidência de PEA pode ser explicado por estas nascerem com mais AG ómega-3 e por melhor converterem a cadeia curta do ácido alfa-linolénico (ALA) nas cadeias longas do ácido eicosapentanóico e DHA³⁹.

A razão da prevalência da doença ter quadruplicado nos últimos anos, sem uma razão certa conhecida, deve-se à falta de consenso entre especialistas sobre se a frequência do diagnóstico de autismo se deve a uma melhoria na sua deteção, a um aumento da consciência, a um real aumento na incidência ou a uma combinação destes fatores sendo que, no entanto, um dos fatores mais enunciados como responsáveis por este aumento são as constantes mudanças nos critérios de diagnóstico para as PEA e nas definições das subcategorias de autismo².

A dificuldade no diagnóstico de Asperger (após a absorção do autismo, Transtorno Desintegrativo da Infância e Síndrome de Asperger e Rett - *designados como Transtornos Globais do Desenvolvimento na DSM-IV* - em PEA) derivou da visão científica de que estes transtornos são uma mesma condição mas com gradações em dois grupos de sintomas - padrão de comportamentos, interesses e atividades restritas e repetitivas; défice na comunicação e interação social -, de que não há vantagens diagnósticas ou terapêuticas na divisão dos transtornos e de que a dificuldade em subclassificar o transtorno poderia dificultar o diagnóstico⁴⁰. É sugerido, pelos críticos, um avanço na definição e classificação dos diagnósticos de PEA, com atenção à intensidade e qualidade dos sintomas (para um prognóstico confiável), um tratamento individualizado e uma monitorização clínica da situação ao longo do tempo⁵. A

descrição de fenótipos comportamentais detalhados, para criação de subgrupos homogéneos de pacientes com PEA é, também sugerida para pesquisa genética⁵.

O estudo realizado por Hyman et al.¹⁹ revelou que as crianças com PEA consomem uma menor quantidade de nutrientes do que as recomendadas passando, então, a solução por uma avaliação nutricional, correção alimentar/nutricional e monitorização do estado nutricional. A baixa ingestão de cálcio, neste estudo, foi também percecionada no artigo de revisão de W.G. Sharp et al.¹⁶, como menor nas crianças com PEA do que as sem PEA. Este mesmo artigo verificou que os níveis de inadequação dietética foram maiores nas crianças com PEA do que as sem PEA e com dados provisórios a sugerirem a seletividade alimentar como um contributo para estas mesmas inadequações¹⁶, podendo ser prevenida por triagens de rotina, quanto à recusa alimentar, em crianças com PEA, segundo Hubbard et al.¹⁸. O estudo de Graf-Myles⁶ também alegou o défice de cálcio, além do folato, produtos lácteos e grãos, em crianças com autismo. Esta situação deve ter particular atenção no momento da avaliação da adequação nutricional em crianças com autismo devendo, as dietas destas, por padrões dietéticos únicos, ser avaliadas para deficiências idiossincráticas⁶.

Em conclusão, o cuidado de indivíduos com problemas na comunicação verbal, auto-lesões ou outros problemas de comportamento é um desafio sendo que, a abordagem no momento de avaliação e diagnóstico de possíveis condições médicas subjacentes, nos indivíduos com PEA, não devem ser diferentes dos cuidados-padrão usados nos indivíduos sem PEA¹⁷. As intervenções nutricionais nos comportamentos problemáticos presentes nas crianças com autismo são relatadas pelos pais e cuidadores como a razão da melhoria desses mesmos¹⁷. A suplementação em vitamina D, ómega-3 e ácido fólico demonstrou exercer um papel importante na redução do risco de autismo na infância e na fase pré-natal, bem como a ação das terapias dietéticas (como a dieta

isenta em glúten e caseína) mostrou-se como positiva na melhoria da sintomatologia da doença.

11. Bibliografia

1. Kidd, PM. An approach to the nutritional management of autism. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2003 Sep-Oct; 9(5): 22-31.
2. Neggers, YH. Increasing Prevalence, Changes in Diagnostic Criteria, and Nutritional Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. *ISRN Nutrition*, 2014; 2014(514026): 1-14.
3. Kawicka, A., Regulska-Ilow B. How Nutritional Status, diet and dietary supplement can affect autism. A Review. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2013; 64(1): 1-12.
4. Stein, K. The Politics and Process of Revising the DSM-V and the Impact of Changes on Dietetics. *J Acad Nutr Diet*, 2014 Mar; 114(3): 350-65.
5. Posar, A., Resca, F., Visconti, P. Autism according to diagnostic and statistical manual of mental disorder 5th edition: The need for further improvements. *J Pediatr Neurosci*, 2015 Apr-Jun; 10(2): 146-48.
6. Graf-Myles, J., Farmer, C., Thurm, A., Royster, C., Kahn, P., Soskey, L. et al. Dietary Adequacy of Children with Autism Compared to Controls and The Impact of Restricted Diet. *J Dev Behav Pediatr*, 2013 Sep; 34(7):449-59.
7. Millward, C., Ferriter, M., Calver, S., Connell-Jones, G. Gluten-and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; (2): CD003498.

8. van Elst, K., Bruining, H., Birtoli, B., Terreaux, C., Buitelaar, JK., Kas, MJ. Food for thought: dietary changes in essential fatty acid ratios and the increase in autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014 Sep; 45: 369-78.
9. MacFabe, DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*, 2015 May; 26: 28177.
10. Cermak, SA., Curtin, C., Bandini, LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc* 2010, Feb; 110(2): 238-46.
11. Napoli, E., Dueñas, N., Giulivi, C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Front Pediatr*, 2014, Jun; 2: 69.
12. Julio-Pieper, M., Bravo, JA., Aliaga, E., Gotteland, M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous System disorder – a controversial association. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, Nov; 40(10): 1187-201.
13. Zhang, YJ., Li, S., Gan, RY., Zhou, T., Xu, DP., Li, HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*, 2015 Apr; 16(4): 7493-519.
14. Midtvedt, T. The gut: a triggering place for autism – possibilities and challenges. *Microb Ecol Health Dis*, 2012 Aug; 23: 18982.
15. Mulle, JG., Sharp, WG., Cubells, JF. The gut microbiome: a new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep*, 2013 Feb; 15(2): 337.
16. Sharp, WG., Barry, RC., McCracken, C., Nuhu, NN., Marvel, E., Saulnier, CA. et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a

meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*, 2013 Sep; 43(9): 2159-73.

17. Buie, T., Campbell, DB., Fuchs, GJ 3rd., Furuta, GT., Levy, J., VandeWater, J. et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*, 2010 Jan; 125: S1-S18.

18. Hubbard, KL., Anderson, SE., Curtin, C., Must, A., Bondini, LG. A Comparison of food refusal related to characteristics of food in children with autism spectrum disorder and typically developing children. *J Acad Nutr Diet*, 2014, Dec; 114(12): 1981-7.

19. Hyman, SL., Stewart, PA., Schmidt, B., Cain, U. Lemcke, N.; Foley, JT. Nutrient Intake from food in children with autism. *Pediatrics*, 2012 Nov; 130 Suppl 2: S145-53.

20. Rivera, HM., Christiansen, KJ., Sullivan, EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric diseases. *Front Neurosci*, 2015 Jun; 9:194.

21. Must, A., Curtin, C., Hubbard, K., Sikich, L., Bedford, J., Bondini, L. Obesity Prevention for Children with Developmental Disabilities. *Curr Obes Rep*, 2014 Jun; 3(2): 156-170.

22. Siniscalco, D., Sapone, A., Cirillo, A., Giordano, C., Maione, S., Antonucci, N. Autism spectrum disorder: is mesenchymal stem cell personalized therapy the future? *J Biomed Biotechnol*, 2012; 2012: 480289.

23. Stafstrom, CE., Rho, JM. The Ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol*, 2012 Apr; 3:59.

24. Srinivasan, P. A review of dietary interventions in autism. *Ann Clin Psychiatry*, 2009 Oct-Dec; 21(4): 237-47.

25. Navarro, E., Araya, M. Non-celiac gluten sensitivity: Another condition that responds to gluten. *Rev Med Chil*, 2015 May; 143(5): 619-26.
26. Adams, JB., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R.A., Quig, D., Geis, E. et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatrics*, 2011; 11:111.
27. Ooi, YP., Weng, SJ., Jang, LY., Low, L., Seah, J., Teo, S. et al. Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2015; 1-3.
28. Lyall, K., Munger, KL., O'Reilly, EJ., Santangelo, SL., Ascherio, A. Maternal Dietary Fat Intake in Association with Autism Spectrum Disorders. *Am J Epidemiol*, 2013; 178(2): 209-220.
29. Mankad, D., Dupuis, A., Smile, S., Roberts, W., Brian, J., Lui, T. et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism*, 2015; 6(1): 18.
30. Mitchell, ES., Conus, N., Kaput, J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2014; 47: 307–320.
31. Lyall, K., Schmidt, RJ., Hertz-Picciotto, I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 2014; 43(2): 443-464.

32. Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D. et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism in children. *Jama*, 2013 Feb; 309(6): 570-577.
33. Beaudet, AL., Goin-Kochel, RP. Some, but not complete, reassurance on the safety of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92(6): 1287–8.
34. Cannell, JJ., Grant, WB. What is the role of vitamin D in autism?. *Dermatoendocrinology*, 2013; 5(1): 199-204.
35. Patrick, RP., Ames, BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *The FASEB Journal*, 2014; 28(6): 2398-2413.
36. Bener, A., Khattab, AO., Al-Dabbagh, MM. Is high prevalence of Vitamin D deficiency evidence for autism disorder? In a highly endogamous population. *J Pediatr Neurosci*, 2014; 9(3): 227-33.
37. Tostes, MHFDS., Polonini, HC., Gattaz, WF., Raposo, NRB., Baptista, EB. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) in children with autism. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 2012 Sep; 34(3): 161-3.
38. Fernell, E., Bejerot, S., Westerlund, J., Miniscalco, C., Simila, H., Eyles, D. et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study. *Molecular autism*, 2015 Jan; 6(1): 3.
39. Field, SS. Interaction of genes and nutritional factors in the etiology of autism and attention deficit/hyperactivity disorders: a case control study. *Medical hypotheses*, 2014 Jun; 82(6): 654-61.

40. Araújo, AC., Neto, FL. A Nova Classificação Americana para os Transtornos Mentais (O DSM-5). ISSN, 2014 Jan. XVI(1): 67-82.