



# **Controvérsia na suplementação alimentar com ómega 3 e 6 no tratamento da PHDA**

Beatriz Magalhães Costa Gomes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina  
(mestrado integrado)

Orientador: Mestre Paula Cristina Moreira Antunes Correia

Maio de 2020



**Aos meus pais e aos meus irmãos por todo o suporte  
Ao Christian por estar disponível 24/7  
Ao Brasil por me ter acolhido**

## **Agradecimentos**

À Universidade da Beira Interior e, em especial, à Faculdade de Ciências da Saúde por estes seis anos de qualidade de ensino.

Ao Hospital de Clínicas, em Porto Alegre, por me ter ensinado a ver e praticar Medicina.

À minha orientadora, Dra. Paula Cristina Correia por todo o apoio que me prestou, durante a realização do trabalho.

Aos meus pais, por não me fazerem desistir dos meus objetivos e por me ajudarem a lidar com as minhas frustrações.

Aos meus irmãos, Ana e ao Alberto, que não me deixam esquecer de quem sou e que estão disponíveis para me ajudarem.

Ao meu namorado Christian, pelos conselhos e pelo apoio emocional, durante toda a elaboração do trabalho.

Aos meus amigos, Melanie e ao Eduardo, por tornarem o meu 6º ano, tão agradável.

A todos os que de forma direta ou indireta contribuíram para a concretização deste trabalho.



## **Resumo**

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) é uma das perturbações mentais mais comuns nas crianças em Portugal, com uma prevalência estimada entre 5 a 7 % da população infantil. Os sintomas deste distúrbio incluem perturbação da atenção, hiperatividade e impulsividade que podem afetar o dia-a-dia da criança. Na presença destes casos, é necessário intervir o quanto antes, para ajudar pais e crianças a lidar com estas dificuldades. De acordo com recomendações nacionais, a prescrição de medicamentos com indicação para a PHDA não é apontada como tratamento de primeira linha em todas as crianças e adolescentes, com esta perturbação. A prescrição de ómega-3 e 6, em crianças com PHDA, tem gerado controvérsia. O objetivo desta dissertação é, com base numa revisão bibliográfica, perceber os benefícios, ou não, da sua prescrição e respetiva base teórica, assim como, avaliar até que ponto a sua suplementação pode beneficiar a criança, de uma maneira geral .

## **Palavras-chave**

Ómega 3, ómega 6, PHDA, crianças.



## **Abstract**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders in children in Portugal, with an estimated prevalence between 5 and 7% of the child population. Symptoms of this disorder include attention deficit, hyperactivity, and impulsivity, that can affect the child's daily life. On these cases, it is necessary to have an intervention as soon as possible to help parents and children deal with these difficulties. According to national recommendations, the prescription of medications for ADHD is not indicated as first-line treatment in all children and teenagers with ADHD. The prescription of omega-3 and 6, in children with ADHD, has been controversial. The goal of this thesis is, based on a bibliographical review, to understand the theoretical basis and benefits or not of its prescription, as well as to evaluate the extent to which its supplementation can benefit the child.

## **Keywords**

Omega 3, Omega 6, ADHD, children.

# Índice

1. Introdução.....	1
2. Perturbação de Hiperatividade com défice de Atenção .....	2
2.1. Introdução Histórica .....	2
2.2. Conceito e Epidemiologia .....	3
2.3. Etiologia .....	4
2.4. Avaliação e Diagnóstico .....	5
2.5. Diagnóstico Diferencial.....	9
2.6. Evolução da PHDA .....	12
2.7. Comorbidades .....	12
2.8. Prognóstico .....	13
3. Tratamento .....	15
3.1. Farmacológico .....	15
3.2. Não farmacológico .....	18
4. Suplementação alimentar.....	20
4.1 Ácidos gordos: Ómega 3 e Ómega 6.....	20
4.2 Ómega 3 e Ómega 6: Como atuam?.....	23
5. Contribuição pessoal .....	26
5.1 Metodologia.....	26
5.1.1 Critérios de Inclusão .....	26
5.1.2 Critérios de Exclusão.....	27
5.1.3 Seleção de estudos .....	27
5.1.4 Extração de dados .....	28
5.2 Resultados.....	28
5.3 Discussão .....	41
6. Conclusão .....	44
Bibliografia .....	45



## Lista de Tabelas

Tabela 1- Critérios diagnósticos do DSM-V para PHDA (1).....	7
Tabela 2- Critérios diagnósticos do DSM-V para PHDA (2).....	8
Tabela 3- Fármacos para tratamento da PHDA.....	16
Tabela 4- Diferentes formulações de Metilfenidato.....	16
Tabela 5- Posologia do Metilfenidato.....	16
Tabela 6- Ácidos gordos ômega 3 e ômega 6.....	23
Tabela 8- Tabela resumo de resultados.....	37



## **Lista de Figuras**

Figura 1- Síntese de LCPUFAS ômega 3 e ômega 6.....	22
Figura 2-Fluxograma do processo de seleção, segundo PRISMA.....	27

## Lista de Acrónimos

AA	Arachidonic Acid
APA	Associação Americana de Psiquiatria
AG	Ácidos Gordos
ALA	Alpha-Lipoic Acid
CID	Classificação Internacional de Doenças
CBRS	Conners Comprehensive Behavior Rating Scales
DHA	Docosahexaenoic Acid
DMS	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPA	Eicosapentaenoic Acid
FDA	Food and Drug Administration
LA	Linoleic Acid
LC-PUFA	Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids
MPH	Methylphenidate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PHDA	Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
SNC	Sistema Nervoso Central
UBI	Universidade da Beira Interior

## 1. Introdução

A Perturbação de hiperatividade com déficit de atenção (PHDA) é uma das perturbações mentais mais comuns nas crianças em Portugal. E, como é sabido, a medicação é uma das abordagens de tratamento sintomático frequente para perturbações do neurodesenvolvimento (1–3).

Desde sempre se notou uma grande preocupação entre pais e profissionais em relação aos efeitos colaterais da farmacoterapia psicoestimulante, a curto e longo prazo, incluindo efeitos no desenvolvimento cerebral e o risco subsequente de abuso de substâncias (1–3).

Estudos recentes verificaram que pacientes com PHDA possuíam uma menor concentração plasmática de ácidos gordos polinsaturados (PUFAS), quando comparados com a população geral. Por este motivo existe um interesse crescente no papel da nutrição na PHDA, com evidências crescentes para apoiar um possível papel de fatores nutricionais no desenvolvimento, tratamento e prevenção dessas perturbações do desenvolvimento neurológico, particularmente com o uso de PUFAS ômega-3 e 6 (3).

Devido às práticas nutricionais comuns nos países ocidentais industrializados, com altas quantidades de alimentos processados que contêm níveis muito baixos de ácidos gordos, pode-se esperar uma discrepância entre o valor desejável e a real ingestão desses ácidos gordos de cadeia longa, em adultos e crianças. Tem sido também demonstrado que 12% das crianças com PHDA usam medicamentos complementares ou alternativos, incluindo suplementos alimentares (3).

O meu objetivo com esta dissertação é , com base em revisão bibliográfica, perceber os benefícios, ou não, da sua prescrição e respetiva base teórica, assim como, avaliar até que ponto a sua suplementação pode beneficiar a criança, de uma maneira geral (4).

## **2. Perturbação de Hiperatividade com défice de Atenção**

### **2.1. Introdução Histórica**

A existência de crianças excessivamente hiperativas, desatentas e impulsivas tem vindo a ser descrita, na literatura, desde o século XIX. Sendo que, a perturbação semelhante ao atual subtipo desatento da PHDA foi, pela primeira vez, descrito por Sir Alexander Crichton, em 1798, um médico escocês, que a caracterizou como um estado de inquietude, défice de atenção e falta de rendimento escolar (5).

Contudo, foram as palestras “*The Goulstonian Lectures*”, expostas pelo médico inglês Sir George Frederic Still, em 1902, que foram consideradas ponto de partida para a investigação da PHDA. Em 1906, Still, professor de pediatria em Inglaterra, no Kings College, era conhecido como “*The father of British pediatrics*” e foi o responsável pelo conceito de “defeito do controlo moral”. As suas demonstrações acerca de uma possível conexão entre danos cerebrais e o comportamento desviante em crianças, foi de extrema importância para atual conceito de PHDA, colocando Still como marco histórico no estudo desta perturbação (5).

Posteriormente, o quadro clínico desta patologia foi englobado na denominação de “lesão cerebral mínima”. Esta teoria foi proposta no período do surto de encefalite letárgica epidémica na Europa e nos Estados Unidos (1917-1918), onde se constatou que crianças sobreviventes à infeção cerebral viral, demonstravam um comportamento anormal de instabilidade emocional, défice cognitivo e dificuldade de aprendizagem. Contudo, e apesar de muitos dos sintomas característicos da PHDA estarem presentes, a maioria das crianças afetadas, não corresponderiam aos critérios atuais de PHDA (5,6).

Mais tarde, em 1963, a denominação de “lesão cerebral mínima” foi substituída pelo termo “disfunção cerebral mínima”, pelo facto de que nos diagnósticos realizados, não se pôde encontrar evidências de lesão cerebral. Em 1968, o quadro clínico desta patologia foi denominado por “Reação Hipercinética infantil”, pela DSM II. Posteriormente, em 1980, por ter sido reconhecido que a causa da maioria das doenças mentais, seria mais do que uma reação complexa ao stress e finalmente ter sido reconhecido o sintoma de desatenção, a DMS III, passou a designar esta perturbação como “Perturbação com défice

de atenção, com ou sem hiperatividade”. Em 1987, a DSM III R, alterou novamente o nome para “perturbação de hiperatividade com défice de atenção”(6).

Finalmente, em 1994, houve uma atualização dos critérios de diagnóstico sendo que a partir desta data o número de sintomas, para reconhecimento da perturbação, expandiu-se de 14 para 18, passando estes, a ser divididos em 2 grupos. Por último, em 2014, na DSM5, foi feita uma ligeira alteração relativa à idade de apresentação de sintomas, de antes de 8 para antes de 12 anos de idade (6).

## **2.2. Conceito e Epidemiologia**

A PHDA trata-se de uma patologia neurobiológica que afeta indivíduos desde a infância até à idade adulta. A sintomatologia clássica consiste num padrão de falta de atenção e/ou num padrão comportamental caracterizado por um nível muito aumentado de impulsividade e hiperatividade, sendo que estes sintomas são considerados desadequados, em relação à fase de desenvolvimento da criança ou adolescente, e provocam prejuízo na vida académica e relacional (6,7).

Contudo, existe uma grande variedade de apresentações clínicas e até mesmo na mesma criança/adolescente, a sintomatologia nem sempre se manifesta da mesma forma, nem com o mesmo percurso evolutivo. Esta patologia é considerada a perturbação neuro comportamental mais comum da infância, sendo que o seu diagnóstico é mais frequente em crianças em idade escolar (6,7).

Estatísticas atuais referidas pela associação americana de psiquiatria (APA) estimam um prevalência entre 3%-7% de PHDA nas crianças em idade escolar, sendo que estudos demonstram uma predominância no sexo masculino (2/1 para 10/1). Vários estudos recentes também vieram demonstrar a possibilidade de indivíduos com PHDA poderem apresentar uma atenção flutuante, significando isto que, em determinados contextos estes indivíduos se podem apresentar atentos e esta atenção ser reduzida noutras situações (6–8).

Os indivíduos de sexo masculino, jovens e com baixo estado socioeconómico estão associados a maior prevalência de PHDA, sendo importante destacar que cerca de 60% dos jovens com esta perturbação, apresentam sintomatologia em adultos (6).

## 2.3. Etiologia

A gênese da PHDA permanece incerta, implicando uma multiplicidade de fatores. Atualmente a hipótese mais consensual aponta para a existência de alterações neuroquímicas, a nível dos neurotransmissores, envolvendo principalmente os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos (6).

É também referido, na literatura, que a PHDA é causada pela falha ou deficiência nas capacidades de autorregulação. Assim, os défices ao nível das funções executivas vão-se traduzir na expressão de sintomas típicos de PHDA. As funções executivas responsáveis por regular, focar, gerir e direccionar as funções cognitivas e emoções, estando alteradas interferem com várias competências, nomeadamente na dificuldade em iniciar ações, planear e resolver problemas complexos, características da PHDA (7).

São evidenciados vários fatores que podem influenciar a patogénese da PHDA, sendo estes geralmente divididos nos grupos:

- Fatores genéticos: Evidências têm demonstrado um papel importante de fatores hereditários na PHDA. Contudo, apesar dos genes estudados, como recetores de dopamina (DRD4 ou DAT), ainda nenhum destes genes pode ser considerado como exercendo um papel determinante para o desenvolvimento da perturbação(6,7,9).
- Fatores ambientais: Foi relatada na literatura uma associação positiva entre PHDA e algumas adversidades psicossociais; como conflitos familiares graves, patologia dos progenitores, famílias aglomeradas, entre outras. Complicações ocorridas na gestação como duração prolongada do trabalho de parto, consumo de álcool durante a gravidez, entre outras, têm sido abordadas na etiologia ou maior predisposição para a PHDA. Finalmente, também foram estudados os impactos de exposição de algumas toxinas ambientais, como chumbo e aditivos químicos alimentares na etiologia da PHDA. Contudo, ainda não foi possível, para nenhuma das hipóteses anteriores, estabelecer uma relação causal (7).

Por último, existem dados recentes, relacionados com o estudo de neuroimagem, que apontam para a existência de défices estruturais e funcionais mais generalizados, envolvendo circuitos neuronais múltiplos e interligados designadamente aqueles relacionados com o controlo da inibição, a atenção, a motivação, entre outras anomalias

que interferem com a maturação cerebral e medeiam alterações comportamentais e cognitivas que são características da PHDA (6,7,10).

Semelhanças entre sintomas de PHDA e sintomas observados em pacientes neurológicos, seguidos por lesão no córtex pré-frontal, levou cientistas a concluir que provavelmente as anormalidades estruturais cerebrais estivessem na origem da PHDA (6).

Atualmente, as alterações estruturais cerebrais, mais consistentes, encontradas em crianças com PHDA, caracterizam-se por volumes ligeiramente reduzidos de córtex pré-frontal dorsolateral, núcleo caudado, pálido, corpo caloso, cerebelo e uma redução da quantidade de substância branca. Para além disso, a resposta sintomática robusta a fármacos psicoestimulantes, que têm como alvo o sistema dopaminérgico, muito bem representado no córtex pré-frontal, vem suportar esta teoria(6).

Novas tecnológicas de imagem, tais como SPECT, PET e RM possibilitaram o estudo mais pormenorizado do metabolismo cerebral, em descanso e em certas tarefas. Na maioria dos estudos realizados foi possível verificar anormalidades cerebrais, nomeadamente hipoperfusão do córtex frontal e do corpo estriado. Para além deste achado, estudos que avaliaram a função cerebral perante diversas tarefas e que testavam o controlo cerebral inibitório, provaram que pacientes com PHDA, apresentavam défices na ativação da área de controlo inibitório de áreas frontais e estriadas(6,11).

Os eletroencefalogramas também têm vindo a disponibilizar cada vez mais informação em relação ao estudo da PHDA (6).

## **2.4. Avaliação e Diagnóstico**

O diagnóstico primário da PHDA é feito com base na história, nos relatos do cuidador, e da observação um estado crónico de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade(6).

A PHDA é uma patologia bastante heterogénea em que aspetos cognitivos, emocionais e relacionais têm forçosamente de ser analisados para compreensão desta perturbação. Na avaliação clínica é de extrema importância destacar os sintomas não exclusivos da PHDA, podendo fazer parte do quadro clínico de outras patologias, ou mesmo manifestarem-se na ausência de qualquer patologia(6,7).

Nas crianças/adolescentes portadores de PHDA, as manifestações clínicas evidenciadas podem ser diversas, dependendo ainda de vários fatores, como faixa etária e de coexistência com outras perturbações(6). Para além disso, os portadores da PHDA, de acordo com as várias situações e circunstâncias, podem sofrer de uma modificação na expressão dos sintomas e variações no desempenho pessoal. Foi demonstrado, na literatura, o facto de os sintomas poderem ser mais ou menos marcados dependendo das diferentes tarefas realizadas. E, por último, que os sintomas podem também ser mais evidentes ao fim do dia, uma vez que a fadiga acumulada, diminui a capacidade de autocontrolo(7).

Perante o exposto, pode-se constatar que o diagnóstico não é de fácil execução, sendo a tarefa dificultada na infância precoce, quer por características do desenvolvimento quer pelo tipo de exigências colocadas nestas faixas etárias. Nas idades precoces podem ser sugestivos alguns sinais e sintomas que as crianças apresentem como, por exemplo, o temperamento instável, episódios de choro, sono agitado, elevada agitação ou perda de interesse nas brincadeiras(6,7).

A PHDA é predominantemente diagnosticada nas fases iniciais da escolaridade obrigatória. É nesta fase que as repercussões da sintomatologia são mais evidentes, não apenas por comparações com colegas, mas igualmente pelas novas imposições com que a criança se depara no ambiente escolar. Geralmente, neste tipo de situações é exigida à criança mais atenção, necessidade de seguir instruções e de manter a atenção por períodos mais longos(6).

Inicialmente começam por ser mais relevantes as dificuldades no desempenho académico, frequentemente aliado a conflitos num contexto social mais alargado, principalmente nos casos não intervencionados. Na maioria das situações, a suspeita da existência de PHDA é colocada por pais, professores ou outros cuidadores que estão em contacto com a criança ou o adolescente(7).

Atualmente, pela maior divulgação desta perturbação, assim como uma maior atenção dos pais/ professores, é mais frequente que estas crianças recorram ao médico para confirmar o diagnóstico e obter orientações terapêuticas. Nestas situações, compete ao médico avaliar o carácter normal ou patológico, através de uma análise rigorosa e exaustiva da situação, dando maior importância ao estágio de desenvolvimento, às características pessoais da criança/adolescente, contexto relacional e o despiste com outras patologias

com sintomatologia semelhante. Portanto, o diagnóstico da PHDA é predominantemente clínico (7).

Os critérios de diagnóstico habitualmente mais usados são DSM 5 que contempla: a presença de sintomas antes dos 7 anos; sintomas presentes em dois ou mais contextos ( casa, escola, entre outros) e existência de provas claras de défice clinicamente significativo do funcionamento social, académico ou laboral (7).

**Tabela 1-** Critérios diagnósticos para PHDA, segundo DSM-5 (1).

<p><b>A Perturbação de Hiperatividade com Déficit de Atenção é caracterizada por:</b></p> <p>- Seis ou mais dos seguintes sintomas de <u>falta de atenção</u>, que devem persistir pelo menos durante seis meses, com uma intensidade que é desadequada e inconsistente em relação ao nível de desenvolvimento;</p> <p>- Seis ou mais dos seguintes sintomas de <u>hiperatividade / impulsividade</u>, que devem persistir, pelo menos durante seis meses, com uma intensidade que é desadequada e inconsistente com o nível de desenvolvimento.</p>	
<p><b>Sintomas de falta de atenção:</b></p>	<p>a) Não presta atenção e comete erros por descuido nas tarefas escolares;</p> <p>b) Tem dificuldade em manter atenção nas tarefas;</p> <p>c) Parece não ouvir quando se lhe fala;</p> <p>d) Não segue instruções, nem termina os trabalhos escolares;</p> <p>e) Tem dificuldade em organizar tarefas e atividades;</p> <p>f) Evita atividades em que requeiram um esforço mental mantido;</p> <p>g) Perde objetos necessários a tarefas ou atividades;</p> <p>h) Distrai-se facilmente com estímulos irrelevantes;</p> <p>i) Esquece-se das atividades quotidianas.</p>
<p><b>Sintomas de hiperatividade e impulsividade:</b></p>	<p><u>Hiperatividade:</u></p> <p>a) Movimenta-se de forma excessiva;</p> <p>b) Levanta-se na sala de aula ou noutras situações em que se espera que esteja sentado;</p> <p>c) Corre ou salta excessivamente em situações desadequadas;</p> <p>d) Tem dificuldade em jogar;</p> <p>e) Fala em excesso.</p> <p><u>Impulsividade:</u></p> <p>a) Precipita respostas antes que as perguntas tenham acabado;</p> <p>b) Tem dificuldade em esperar pela sua vez;</p> <p>c) Interrompe ou interfere nas atividades dos outros.</p>

**Adaptado de :** American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013 (12).

**Tabela 1-** Critérios diagnósticos do DSM-V para PHDA (2).

<p><b><u>Subtipos de PHDA:</u></b></p> <p>a) <u>Apresentação combinada:</u> Se tanto o critério desatenção quanto o critério hiperatividade-impulsividade são preenchidos, nos últimos 6 meses.</p> <p>b) <u>Apresentação predominantemente desatenta:</u> Se o critério de desatenção é preenchido, mas o Critério hiperatividade-impulsividade não é preenchido, nos últimos 6 meses.</p> <p>c) <u>Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva:</u> Se o critério hiperatividade-impulsividade é preenchido, e o critério desatenção não é preenchido, nos últimos 6 meses (12).</p>
<p><b><u>Gravidade atual:</u></b></p> <p>a) <u>Leve:</u> Poucos sintomas, se algum, estão presentes além daqueles necessários para fazer o diagnóstico, e os sintomas resultam em não mais do que pequenos prejuízos no funcionamento social ou profissional.</p> <p>b) <u>Moderada:</u> Sintomas ou prejuízo funcional entre “leve” e “grave” estão presentes.</p> <p>c) <u>Grave:</u> Muitos sintomas além daqueles necessários para fazer o diagnóstico estão presentes, ou vários sintomas particularmente graves estão presentes, ou os sintomas podem resultar em prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional(12).</p>

**Adaptado de :** American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013 (12).

Para além da sintomatologia nuclear, as crianças/adolescentes com PHDA evidenciam frequentemente outras características, tais como: baixa tolerância à frustração; labilidade emocional; teimosia; desobediência; reatividade emocional excessiva; sentimentos de rejeição e conflitos em diversos contextos escolares e familiares. As crianças predominantemente hiperativas/impulsivas são mais agressivas e tendem a apresentar, em diversos casos, taxas de rejeição pelos colegas (7).

O diagnóstico da PHDA deve ser realizado por técnicos especializados, com base na anamnese detalhada, tendo em atenção a sintomatologia e despistando outras perturbações concomitantes (7).

Por este motivo, é necessário uma entrevista com adolescente/criança, mas tendo sempre em atenção a variabilidade de sintomatologia nos pacientes, assim como ter em consideração que o consultório médico não é o ambiente mais fiável para esta avaliação(7). Por tudo isto se aconselha que a avaliação deve ser realizada com base em informação proveniente de diferentes origens: pais, professores e outros cuidadores (6).

Atualmente estão disponíveis várias ferramentas para a avaliação desta perturbação, sendo de destacar: a Escala de Inteligência de Wechsler para crianças (WISC) e o questionário de Conners (CBRS) (7).

Em Portugal, o questionário de Conners é o mais utilizado. Este questionário é usado com o objectivo de entender melhor certas questões comportamentais, sociais e académicas em crianças entre 6 e 18 anos. A pontuação da escala de classificação de Conners foi projetada para ser abrangente e mede vários marcadores comportamentais. Existem três formas diferentes em cada versão da avaliação do Conners CBRS. Um é projetado para os pais preencherem, outro para os professores e outro para a criança avaliar seus sintomas(7).

A versão longa da avaliação Conners pode levar até 90 minutos para ser concluída corretamente e foi projetada para fornecer uma avaliação abrangente dos comportamentos de uma criança. A versão curta do teste é chamada de Índice Clínico de Conners, ou Conners CI, e pode levar apenas 5 minutos para ser concluída. O Conners CI, com 25 perguntas, foi projetado para avaliar sintomas ou progresso ao longo do tempo (7).

## **2.5. Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial é de grande importância. Ocasionalmente há a possibilidade de haver a sobreposição de défices. (6,7)

Dentro dos mais comuns diagnósticos diferenciais da PHDA, são de destacar:

1) Perturbação de oposição e desafio: Indivíduos com perturbação de oposição desafiante podem opor-se às suas funções diárias que requerem autodeterminação porque resistem a aceitar as exigências dos outros. O comportamento destes pacientes é caracterizado por negatividade, oposição e desafio. Tais sintomas devem ser diferenciados dos típicos traços da PHDA, como a recusa escolar ou a tarefas de alta exigência cognitiva causadas por dificuldade em manter um esforço mental prolongado, esquecimento de orientações e impulsividade(12).

2) Perturbação explosiva intermitente: A PHDA e a perturbação explosiva intermitente estão ambas associados a níveis aumentados de comportamento impulsivo. Contudo, indivíduos com a perturbação explosiva intermitente apresentam agressividade importante destinada aos outros, o que não é comum na PHDA, e não têm problemas em manter a atenção como é verificado na PHDA. Aliás, a perturbação explosiva intermitente é rara na infância. A perturbação explosiva intermitente pode ser diagnosticada na presença de PHDA(12).

3) Perturbação específica da aprendizagem: Jovens com esta perturbação podem aparentar estarem desatentos por frustração, falta de interesse ou incapacidade de aprendizagem. Contudo, a desatenção, em pacientes com esta perturbação, sem PHDA, não estão associados a prejuízos fora dos trabalhos escolares(12).

4) Perturbação de desenvolvimento intelectual: Sintomas de PHDA são comuns entre crianças colocadas em ambientes escolares inadequados à sua capacidade intelectual. Nesses casos, os sintomas não são evidentes durante tarefas não escolares. Neste caso, um diagnóstico de PHDA na deficiência intelectual obriga que desatenção ou hiperatividade sejam excessivas em relação à idade mental da criança (12).

5) Perturbação do espectro autista: As crianças com PHDA associado a esta perturbação demonstram desatenção, disfunção social e comportamento de difícil controlo. A disfunção social e a rejeição pelos pares encontradas em pessoas com PHDA devem ser distinguidas da falta de envolvimento social, do isolamento e da indiferença a pistas de comunicação faciais e de tonalidade típicas da perturbação do espectro autista. Crianças com perturbação do espectro autista podem ter ataques de raiva pela inaptidão de tolerar mudanças no curso dos eventos esperado por elas. Em contraste, crianças com PHDA podem se comportar mal durante alguma transição importante devido a impulsividade ou autocontrolo insatisfatório (12).

6) Perturbações de ansiedade: A desatenção é o sintoma partilhado nas perturbações de ansiedade e na PHDA. Crianças com PHDA são desatentas por causa da sua atração por estímulos externos. Por este motivo é diferente das perturbações de ansiedade, caracterizados pela desatenção desencadeada por preocupação encontrada nas perturbações de ansiedade (12).

7) Perturbação depressiva: Jovens com estas perturbações podem demonstrar alguma incapacidade em se concentrarem. No entanto, a dificuldade de concentração nestas perturbações do humor fica proeminente apenas aquando do episódio depressivo (12).

8) Perturbação bipolar: Os jovens com perturbação bipolar podem ter aumento da atividade, dificuldade de concentração e aumento na impulsividade. Contudo, estas características, são episódicas, ocorrendo por vários dias, de forma faseada. Na perturbação bipolar, o aumento na impulsividade ou desatenção é acompanhado por humor elevado e outras características bipolares específicas. Crianças com PHDA podem

apresentar mudanças importantes de humor num mesmo dia e essa labilidade é diferente de um episódio maníaco, que deve durar quatro dias ou mais para ser um indicador clínico da perturbação bipolar. Para além disso, a perturbação bipolar é rara em pré-adolescentes, ao passo que o PHDA é comum entre crianças e adolescentes que apresentam irritabilidade excessivas (12).

9) Perturbação de desregulação de humor disruptivo: Esta perturbação é caracterizada por irritabilidade e por ausência de tolerância à frustração. A maioria das crianças e dos adolescentes com a perturbação, no entanto, tem sintomas que também preenchem critérios para PHDA, que deve ser diagnosticado em separado (12).

10) Perturbação por uso de substância: A existência de evidências de sintomas característicos da PHDA antes do uso de substâncias, obtidas por algum observador, podem ser muito importantes para o diagnóstico diferencial (12).

11) Perturbação da personalidade. Em adolescentes e adultos, pode ser difícil diferenciar PHDA das perturbações da personalidade borderline, antissocial e outras perturbações da personalidade. Todos estes tendem a compartilhar características de desorganização, intrusão social, desregulação emocional e cognitiva. A PHDA, porém, não se caracteriza por medo de abandono, autolesão, ambivalência extrema ou outras características de perturbações da personalidade. Pode haver necessidade de uma observação mais exaustiva, de uma entrevista com informantes ou história detalhada para distinguir comportamento impulsivo, socialmente intrusivo ou inadequado de comportamento narcisista, agressivo ou dominador para que seja feito esse diagnóstico diferencial (12).

12) Perturbações psicóticas: Sintomas de desatenção e hiperatividade ocorrem exclusivamente durante o curso de uma perturbação psicótica (12).

13) Sintomas de PHDA induzidos por medicamentos: Sintomas de desatenção, hiperatividade ou impulsividade, causados por medicamentos são diagnosticados como perturbação por uso de outra substância ou perturbação relacionada a outra substância (12).

14) Outras perturbações do neurodesenvolvimento: A atividade motora aumentada que pode ocorrer na PHDA deve ser distinta do comportamento motor recorrente que caracteriza a perturbação do movimento estereotipada e alguns casos de perturbação do espectro autista. Na perturbação do movimento estereotipado, o comportamento motor

costuma ser fixo e repetitivo (p. ex. morder a si mesmo), enquanto a inquietude e a agitação na PHDA costuma ser generalizada e não associada a movimentos repetitivos. Para além disso, a perturbação de Tourette, e os tiques múltiplos podem ser confundidos com a inquietude generalizada do PHDA. Por este motivo, pode ser necessária uma observação prolongada para que seja feita a diferenciação (12).

## **2.6. Evolução da PHDA**

A evolução da PHDA, pode decorrer de maneiras muito distintas. Muitos pais observam pela primeira vez uma atividade motora excessiva quando a criança começa a andar, contudo é difícil distinguir os sintomas do comportamento normal, que é altamente variável, antes dos 4 anos de idade (7).

A PHDA costuma ser identificada com mais frequência durante os anos do primeiro ciclo. Contudo, esta perturbação fica relativamente normalizada nos anos iniciais da adolescência, mas alguns indivíduos têm uma má evolução, com o desenvolvimento de comportamentos antissociais (6).

Na maioria das crianças com PHDA, os sintomas de hiperatividade motora ficam menos claros na adolescência e na vida adulta, embora persistam dificuldades com inquietude, desatenção e impulsividade. No infantário, a principal manifestação é a hiperatividade. A desatenção fica mais demarcada nos primeiros anos escolares (12).

Na adolescência, os sinais de hiperatividade são menos comuns, podendo limitar-se a um comportamento mais irrequieto ou sensação interna de nervosismo, inquietação ou impaciência (12).

Na vida adulta, além da desatenção e da inquietação, a impulsividade pode permanecer problemática, mesmo quando ocorre redução da hiperatividade (12).

## **2.7. Comorbidades**

A PHDA tem um alto índice de comorbidades, sendo que estas podem introduzir desafios ao diagnóstico, uma vez que estas perturbações podem mimetizar a PHDA, com sintomas sobrepostos (6).

Na população em geral, a perturbação de oposição desafiante é uma típica comorbidade da PHDA, em cerca de metade das crianças com a apresentação combinada e em cerca de um quarto daquelas com a apresentação predominantemente desatenta. As perturbações de conduta são uma comorbidade da PHDA em cerca de um quarto das crianças e dos adolescentes com a apresentação combinada, dependendo da idade e do ambiente (6).

A maioria das crianças e dos adolescentes com perturbação disruptiva da desregulação do humor, têm sintomas característicos da PHDA. Uma menor percentagem de jovens com PHDA têm sintomas que preenchem critérios para perturbação disruptiva da desregulação do humor. Outra comorbidade, também muito comum da PHDA é a perturbação específica da aprendizagem. Outras perturbações que podem ser comorbidos com a PHDA incluem a perturbação obsessivo-compulsivo, as perturbações de tique e a perturbação do espectro autista (6,12).

## **2.8. Prognóstico**

A PHDA é considerada uma perturbação de natureza crónica, sendo cada vez mais dada atenção à sua persistência na idade adulta. Os estudos mais recentes têm demonstrado que 30% a 70% das crianças apresentam sintomas em adultos (6,7).

Vários autores referem ainda que adolescentes portadores de PHDA, não diagnosticados ou não intervencionados durante a sua infância, demonstram algum tipo de problema de relacionamento com colegas e adultos, recusa escolar, abuso de substâncias, entre outros (1).

Por comparação com crianças mais novas, nas crianças mais velhas e adolescentes, os sintomas de hiperatividade tendem a diminuir com o passar do tempo, contrariamente aos sintomas de desatenção. Aliás, vários autores demonstraram que adolescentes dos 17 aos 18 anos, com PHDA, concluem a escolaridade obrigatória com piores notas e com menor média no concurso à faculdade e, em adultos, apresentarão cerca de dois a três anos de atraso académico (6,7).

As manifestações da PHDA mudam ao longo da vida. Assim como as crianças saudáveis desenvolvem melhor controle de impulsos, de atenção, de outras funções executivas e capacidade de permanecer calmas, enquanto amadurecem, o mesmo acontece com as crianças com PHDA, contudo com uma menor expressão, ficando atrás de seus colegas da

escola e trabalho. A gravidade da PHDA na infância e o uso ou não de tratamento na criança corresponderá à persistência ou não da PHDA na idade adulta (6).

A hiperatividade tende a diminuir com a maturidade, sendo substituída por uma sensação de inquietação. A impulsividade também tende a diminuir. No adulto, a persistência da PHDA pode ser demonstrada pela desorganização da habitação, dificuldade em administrar dinheiro, dificuldade em manter horários e um relacionamento estável (6).

Dentro de todos os sintomas da PHDA, a hiperatividade é o sintoma que tem uma maior probabilidade de diminuir ao longo do tempo. Adolescentes e adultos com esta perturbação, mesmo aqueles que começaram com uma apresentação combinada, podem ter apenas uma sensação de inquietação (6).

O conjunto de sintomas mais persistente inclui distração, desorganização e falha em terminar as tarefas. Os adultos do sexo masculino, que na sua infância apresentaram sintomas de hiperatividade significativa, impulsividade e perturbação do comportamento disruptivo são mais propensos a desenvolver comportamentos de abuso de drogas e comportamentos antissociais (6).

Os adultos do sexo masculino, com PHDA, podem demonstrar dificuldades em realizar corretamente as suas funções no emprego, têm maior taxa de divórcio, maiores dificuldades em cumprir horários e em gerir o seu dinheiro. Os adultos do sexo feminino, com PHDA, têm uma percentagem elevada de gravidez indesejada. Vários estudos recentes, demonstraram ainda uma elevada taxa de depressão em pacientes com esta perturbação (6).

## 3. Tratamento

### 3.1. Farmacológico

A maioria dos fármacos em psiquiatria tem alguma evidência de benefício na PHDA, mas apenas alguns têm uma indicação aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (6).

Como a PHDA é uma perturbação crônica e generalizada, afetando todas as áreas de função, o plano de tratamento deve ser coerente, abrangente e adaptável de forma flexível ao longo do tempo e das necessidades do paciente, em mudança constante (6).

A família e o paciente têm de ter em consideração a importância do plano terapêutico e comprometerem-se a realizá-lo. Isso implica que o tratamento deve ser não apenas eficaz, mas também viável e acessível para o paciente em particular. Portanto, o planeamento do tratamento deve ser individualizado, levando em consideração as preferências familiares (6).

Desde o início, a criança, como centro da equipa terapêutica, deve estar envolvida no plano de tratamento, com o objetivo em mente de que um dia deve assumir a responsabilidade pelo seu devido tratamento em adulto. Outros membros da equipa, como médico, professor, psicólogo e outros profissionais podem ir e vir, até os pais acabam por abandonar esta responsabilidade mas, o paciente está permanentemente envolvido no tratamento da sua PHDA (6).

O recurso a fármacos é, muitas vezes, parte de um plano de tratamento segundo as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). A medicação pode ser usada como tratamento de primeira linha, no caso de se tratarem de crianças ou jovens com PHDA grave ou moderada, em que se verifique um prejuízo significativo, mesmo que estes estejam a usufruir de um programa de treino parental/psicoeducação ou tratamento psicológico em grupo (6,7).

Das diversas medicações existentes para o tratamento da PHDA, salientam-se três: Metilfenidato (MPH) , a Atomoxetina e Lisdexanfetamina :

**Tabela 2-** Fármacos para tratamento da PHDA

<b>Fármaco:</b>	<b>Características:</b>
<b>MPH</b>	-psicoestimulantes (bloqueio da recaptção de dopamina e noradrenalina); -1 <sup>o</sup> linha.
<b>Atomoxetina</b>	-não psicoestimulantes ( inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina).
<b>Lisdexanfetamina</b>	-psicoestimulantes inespecífico do SNC; - mais recente

**Adaptado de:** Barrias P. Perturbações disruptivas do comportamento e de défice de atenção. In: Monteiro P. Psicologia e Psiquiatria da infância e da adolescência. Lisboa: Lidel, 2014, p. 115-124 (7) e Infarmed. Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamento para Uso Humano: dimesilato de lisdexanfetamina . Setembro 2018. (14).

O MPH tem sido o fármaco mais utilizado e que tem demonstrado ser mais eficaz tanto em adolescentes, como em crianças (7).

**Tabela 3-** Diferentes formulações de Metilfenidato

	<i>Ação curta</i>	<i>Ação intermédia</i>	<i>Ação longa</i>
<b>Nome comercial</b>	Rubifen ®	Ritalina LA ®	Concerta ®
<b>Dosagem</b>	5, 10, 20 mg	20, 30, 40, 60 mg	18, 36, 54 mg
<b>Início de acção</b>	20 - 60 min	30 min	2 h 30 min – 2 h
<b>Duração de acção</b>	3 a 6 horas	6 a 8 horas	10 a 12 horas

**Adaptado de:** Infarmed. Prontuário terapêutico online ( MPH). Setembro 2018 (13).

**Tabela 4-** Posologia do Metilfenidato

<p><b>Posologia:</b> A dose deve ser individualizada pelo que o ajuste deve ser lento tendo em conta a resposta clínica. <b>[Crianças &gt; 6 anos]</b> - Dose inicial: 5 a 10 mg/dia, em duas tomas (dose máxima: 60 mg/dia).</p>
---

**Adaptado de:** Infarmed. Prontuário terapêutico online ( MPH). Setembro 2018 (13).

Com qualquer um dos fármacos, é importante iniciar a terapêutica com doses baixas , preferencialmente semanalmente, para um melhor efeito individual. Geralmente para

crianças em idade escolar, a menor dosagem de psicoestimulante comercializada é um ponto de partida (6).

A qualidade de comunicação com a criança é necessária para otimizar o benefício e minimizar os efeitos colaterais por tamanho, dosagem, tempo e gestão dos efeitos adversos. Geralmente, as novas preparações de ação prolongada produzem um efeito mais suave. Estes também evitam a necessidade de tomar a medicação na escola, o que para algumas crianças é estigmatizante. Por este motivo, as formulações de ação prolongada de estimulantes são preferidas e a titulação pode ser iniciada diretamente com um destes fármacos, sem qualquer necessidade de primeiro estabelecer a dose com comprimidos de ação curta (6).

Recentemente, em Março de 2019, um novo fármaco, Dimesilato de lisdexanfetamina, foi colocado no mercado português. Este fármaco, inovador, é principalmente indicado como parte de um programa de tratamento abrangente, para a perturbação de hiperatividade e/ou défice de atenção (PHDA), em crianças com 6 anos de idade ou mais. Este fármaco passa a ser opção para situações em que a resposta ao tratamento anterior com metilfenidato é considerada clinicamente inadequada. Para além disso, na fase de avaliação farmacoterapêutica, esta anfetamina demonstrou um valor terapêutico acrescentado em comparação com a Atomoxetina (14).

Outras medicações podem ser usadas, como antidepressivos e agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos, apesar destes ainda não terem sido comprovados pela FDA. Evidentemente é necessário ter em conta que a escolha do fármaco deve ser adaptada em caso de comorbilidades, efeitos adversos, recetividade dos pais/criança e ainda outras condicionantes médicas (7).

As diretrizes da NICE referem que em crianças em idade pré-escolar (4-5 anos), o tratamento medicamentoso **não é recomendado**, embora recentemente a APA tenha demonstrado que o seu uso, em caso de crianças no pré-escolar, com perturbações moderadas a graves e sem resposta às terapêuticas comportamentais de primeira linha, é benéfico (7).

Os efeitos adversos devem ser avaliados e registados. Os efeitos mais comuns consistem em diminuição de apetite, cefaleias, taquicardia, palpitações e perturbação do sono (7).

A medicação é benéfica e melhora o desempenho da criança/adolescente, embora estas melhorias não sejam sentidas, na maioria dos casos, pelos próprios, mas sim pelos pais ou professores (6,7).

Numa fase inicial do tratamento, a medicação pode ser tomada de forma diária. A interrupção da medicação nos fim-de-semana e férias não é regra, mas pode ser uma opção dos pais, tendo em conta a sintomatologia da criança/adolescente (6,7).

A duração do tratamento deve ser determinada conforme as necessidades que cada criança/adolescente vai evidenciando ao longo do tempo, devendo a medicação ser revista e mantida, enquanto continuar a demonstrar eficácia clínica (7).

### **3.2. Não farmacológico**

A PHDA deve ser reconhecida como uma perturbação crónica, e conseqüentemente as crianças/adolescentes devem ser considerados casos com necessidades de cuidados adequados. Estas medidas devem ser multimodais e devem incluir intervenções: psicológicas, mudanças educacionais, medicação e alterações dietéticas e suplementares (7).

Dentro do tratamento da PHDA, podem ser destacadas diferentes modalidades: 1) medidas psico-educativas; 2) treino parental; 3) intervenções comportamentais no contexto familiar; 4) intervenções comportamentais a nível escolar; 5) terapia cognitivo-comportamental ; 6) abordagens nutricionais e suplementares.

Apesar das várias opções de tratamento, é consensual que para um maior benefício é necessária uma intervenção específica e de longo prazo. Vários autores têm considerado as estratégias psico-educativas dirigidas a pais, crianças e professores como um aspeto fundamental no tratamento da PHDA. Estas medidas têm como principal objetivo ajudar as crianças/pais/professores a compreenderem melhor os sintomas e as suas conseqüências. Para além dos aspetos já abordados, estas podem também contribuir para um aumento da autoestima dos pacientes, assim como ajudar os pais (7).

A educação, na PHDA, é importante por dois motivos: como descoberta das áreas de maior dificuldade para as crianças, que precisam ser tratadas, e como uma forma de tratamento (6).

A maioria das crianças com diagnóstico de PHDA tem alguma dificuldade em ter sucesso académico e, na verdade, este geralmente é o motivo de atenção por parte dos pais. Embora a maioria seja capaz de trabalhar numa sala de aula com tratamento e apoio adequados, alguns precisarão de estratégias psico-educativas, como a criação de um plano

educacional individual adequado à problemática, apoio de professores de educação inclusiva e serviços técnicos da escola, entre outros recursos (6).

As terapias comportamentais, muito usadas com crianças com PHDA, são baseadas na teoria da aprendizagem social. Nestas terapias, os comportamentos reforçados aumentam em frequência, enquanto que aqueles que não são reforçados de alguma forma tendem a desaparecer (6).

Vários tratamentos comportamentais práticos podem ser implementados a partir do primeiro contato com a criança/ adolescentes. Estes incluem gráficos didáticos com comportamentos alvo, regras claras da casa, instruções escritas ou ilustradas (6).

Vários autores têm demonstrado o grande benefício no uso de estratégias comportamentais e/ou cognitivo-comportamentais associadas ou não a fármacos, sendo que, esta última já demonstrou benefícios na grande maioria dos casos. É compreensível que intervenções cognitivo-comportamentais em idades superiores a 8/9 anos sejam mais eficazes, pela maior capacidade de compreensão das crianças, nesta faixa etária (6,7).

## 4. Suplementação alimentar

### 4.1 Ácidos gordos: Ômega 3 e Ômega 6

A palavra lípido é derivada do grego *lipos*, que significa gordura. Nesse grupo podem ser encontradas substâncias como os óleos, gorduras e ceras. Do ponto de vista químico, a definição de lípido relaciona-se com a solubilidade em meio apolar (15).

Os ácidos gordos (AG) são ácidos carboxílicos, geralmente monocarboxílicos, que podem ser representados pela forma  $\text{RCO}_2\text{H}$ . Sendo que, na maioria das situações, o grupo R é uma cadeia carbônica longa, não ramificada, com número par de átomos de carbono, podendo ser saturada ou conter uma ou mais insaturações. O grupo carboxila constitui a região polar e a cadeia R, a região apolar da molécula (15).

O tamanho da cadeia hidrocarbônica determina classificação do ácido gordo: curta se 2 a 4 átomos de carbono, média se 6 a 10 átomos de carbono e longa se mais que 12 átomos de carbono (15–17). A presença de insaturações, ou ligações duplas, na cadeia hidrocarbônica classifica-os como: saturados se não possuem ligações duplas ou insaturados se possuem uma ou mais ligações duplas na molécula (17).

Os lípidos saturados são caracterizados por estarem no estado sólido, em temperatura ambiente (exemplo: manteiga). Estes AG têm uma conformação linear flexível, de baixo estado de energia, o que lhe permite um melhor empacotamento, fazendo com que as moléculas fiquem mais próximas umas das outras e, com isso, uma maior interação entre elas (15,17). As gorduras insaturadas são caracterizadas por se apresentarem no estado líquido, a temperatura ambiente (exemplo: azeite). Os lípidos insaturados contêm dobramentos mais rígidos nas cadeias carbônicas, pela presença de ligações duplas, levando a uma menor interação entre moléculas (15,17).

Os AG insaturados podem ser divididos em 4 subclasses: ômega 3, 6, 7 e 9. Cada subclasse é composta por uma família de AG, sendo que todos podem ser formados com base nos AG da dieta contudo, um AG de uma subclasse não poderá ser convertido num AG de outra subclasse (17).

Os ácidos gordos monoinsaturados são denominados desta forma, uma vez que dispõem, na sua estrutura química, de uma ligação livre entre átomos de carbono, para reagir com

outros átomos (17). Os AG polinsaturados são denominados desta forma, uma vez que dispõem na sua estrutura química de ligações livres, entre os átomos de carbono, o que lhes permite reagir com outros átomos (17).

Os dois ácidos gordos polinsaturados mais importantes para a saúde são o ômega-3 (apresentam dupla ligação no carbono nº3) e o ômega-6 (apresentam dupla ligação no carbono nº6). Estes são essenciais na dieta, pois o organismo não os consegue obter sem ser pela alimentação. Os seres humanos, ao contrário das plantas, são incapazes de sintetizar o ácido linoleico, um AG ômega-6, e o ácido alfa-linolénico, um AG ômega-3, de novo (18).

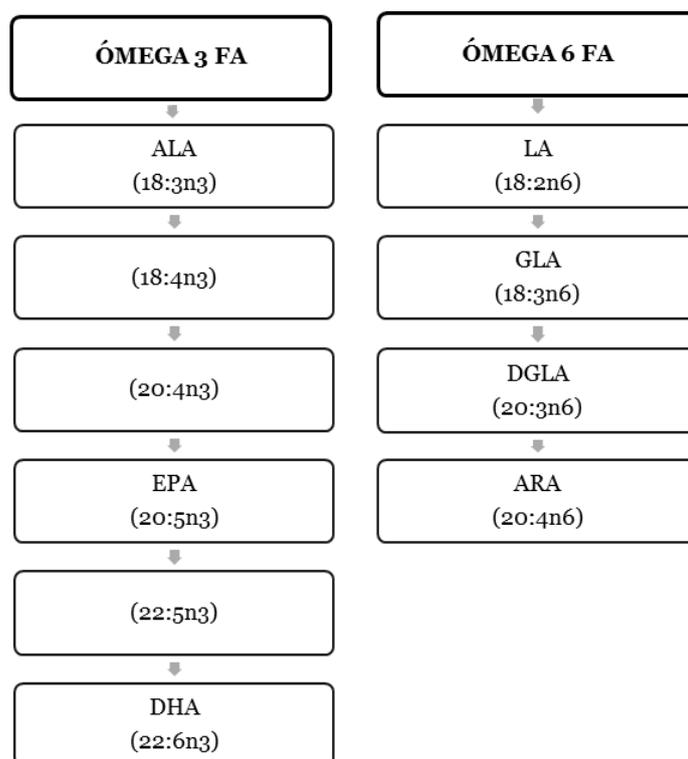
A ausência dos AG pode desencadear síndromes importantes. O défice de ômega-3 está maioritariamente associado a distúrbios neurológicos e visuais. Já o défice de ômega-6 está associado a problemas dermatológicos (19,20).

Estas duas famílias de ômegas têm diversos membros. Ômega 3: Ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosahexaenóico (DHA), Ácido alfa-linolénico (ALA) e Ômega 6: Ácido linoleico (LA), Ácido araquidónico (ARA ou AA) (20).

É também importante lembrar que não é possível tratar um défice de ômega 3 com suplementação de ômega 6. Ou seja, uma deficiência em ômega-6 somente poderá ser revertida com suplementação de: LA ou AA. O mesmo acontece com o défice de ômega-3, que apenas poderá ser revertido com suplementação de EPA, DHA, ALA (15).

Uma vez ingeridos, os PUFA de cadeia curta são convertidos em ácidos gordos de cadeia longa, conforme pode ser observado na Figura. 1 (1). A síntese de ácidos gordos de cadeia longa (LC-PUFAs) ocorre principalmente no fígado, cérebro, coração e pulmões(21). O primeiro passo para a biossíntese de PUFA ômega-6 e ômega-3 a partir dos ácidos gordos essenciais LA e ALA, respetivamente, envolve a enzima delta-6-dessaturase, que pode ser inibida por fatores como deficiências de micronutrientes, infeções virais e hormona do stress: o cortisol. A suplementação com DHA exógeno arrisca o acúmulo de derivados reativos pró-inflamatórios. Assim, a suplementação com EPA pode ser uma maneira mais segura de aumentar o DHA da membrana celular (18).

**Figura 1-** Síntese de LCPUFAS ômega 3 e ômega 6



**LA-** Linoleic acid; **GLA-**  $\gamma$ -Linolenic acid; **DGLA-** Di-homo  $\gamma$ -linolenic acid; **ARA-** Arachidonic acid; **ALA-**  $\alpha$ -linolenic acid; **EPA-** Eicosapentaenoic acid; **DHA-** Docosahexaenoic acid; **FA-** Fatty acid

**Adaptado de:** Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains : bridging the docosahexaenoic acid ( DHA ) gap of prematurity. 2015;(August 2014):1–7.

Nos últimos anos, a ingestão alimentar de PUFAs ômega 3 diminuiu e a proporção estimada de PUFAs ômega6/3 aumentou de 1: 1 nas dietas tradicionais para cerca de 16: 1 nas dietas ocidentais. A proporção alterada pode resultar em aumento da inflamação, trombose e vasoconstrição devido às propriedades opostas dos eicosanóides derivados do ômega 3 e 6, EPA e ARA respectivamente (4,22).

Nutricionalmente, os AG ômega 6 são igualmente essenciais. No entanto, o suprimento da maioria dos AG ômega 6 em crianças e adultos é suficiente, pois existem muitas fontes destes AG, na alimentação, em comparação com os AG ômega 3 (20).

A proporção fisiológica Ômega 6/ 3 nas células é ideal se 3: 1 (20). As recomendações de AG, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), é de 0,5% do total energético diário, o que corresponde a 4 a 10gr de ômega-6 e 0,4 a 2 gr de ômega-3 (16). Muitas vezes há uma diferença entre as recomendações desejadas de ingestão recomendada e

ingestão real, já que o conteúdo de AG ômega 3 na dieta predominante nos países industrializados modernos é extremamente baixo (20).

No que diz respeito à baixa taxa de conversão e ao consumo comparativamente baixo de peixes nos países ocidentais, o suprimento de AG ômega 3 para crianças e adolescentes ,em particular EPA e DHA, pode ser considerado inadequado e deve ser melhorado (20).

**Tabela 5-** Ácidos gordos ômega 3 e ômega 6

	<b>Ácidos gordos ômega-3</b>	<b>Ácidos gordos ômega-6</b>
<b>Formas mais comuns</b>	Ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), Ácido alfa-linolênico (ALA).	Ácido linoleico (LA), Ácido araquidônico(AA ou ARA)
<b>Alimentos mais comuns</b>	EPA e DHA: Gorduras animais, principalmente em peixes de água fria (salmão, atum e cavala) ALA: Gorduras vegetais, principalmente em canola, soja, trigo, linhaça e nozes.	LA: Óleos vegetais (óleo de girassol; milho; sésamo). Ácido araquidônico: Carnes (frango) e produtos lácteos.
<b>Benefícios para a saúde</b>	- Reduz inflamação na doença cardíaca; doença inflamatória intestinal, na artrite reumatoide; -Previne a coagulação intravascular; - Reduz o risco de trombos cardíacos; -Reduz o risco de morte súbita; - Reduz os níveis de triglicéridos; - Reduz a tensão arterial.	-Reduz os marcadores inflamatórios; -Reduz o risco de doença cardíaca; -Melhora a resistência à insulina e reduz incidência de diabetes; -Reduz tensão arterial; -Reduz níveis de colesterol.

**Adaptado de:** Carlota R. Fisiologia da Nutrição Humana- Aspectos básicos e funcionais. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Chapter 14, Substâncias Bioativas-Protetoras e Preventivas de Doenças Degenerativas; p. 409-413. (16).

## 4.2 Ômega 3 e Ômega 6: Como atuam?

LC-PUFA compreendem cerca de 50 a 60% do peso seco do cérebro adulto humano, e cerca de um terço desse conteúdo está no forma de AA e DHA.(3,18).Os LC-PUFAs desempenham um papel central no funcionamento normal do cérebro e sistema nervoso . Eles estão bioquimicamente envolvidos no desenvolvimento do cérebro e estruturas neuronais e exercem os seus efeitos em vários processos dentro do sistema nervoso (20).

Desde o início da segunda metade da gestação, o feto é mais dependente de um suprimento adequado de PUFAs. Durante essa fase de cerebralização, que se estende até os primeiros meses após o nascimento, o Sistema Nervoso Central (SNC) desenvolve-se rapidamente (2,9,20). As várias funções dos AG sugerem que as deficiências e desequilíbrios desses nutrientes, na fase do desenvolvimento, apresentam consequências a longo prazo em termos da função cerebral. Os neonatos com baixo peso, ao nascer, correm o maior risco de comprometimento do desenvolvimento neuronal (4,20).

Especula-se que uma concentração mais baixa, de LC-PUFA ômega-3, no tecido neuronal leve a níveis mais baixos de serotonina em períodos críticos de desenvolvimento neurológico e pode resultar numa cascata de desenvolvimento subótimo de sistemas de neurotransmissores, limitando a regulação do sistema límbico e córtex frontal, explicando a associação com o comportamento inadequado (9). A deficiência de PUFAs influencia também os parâmetros anatômicos, capacidades visuais, aprendizagem e memória, processos bioquímicas de alta importância, como consumo de energia e atividade de  $\text{Na}^+/\text{k}^+$ -ATPase, e potenciais de eletrencefalografia (18).

O conteúdo de monoamina cerebral é drasticamente afetada por alterações dos AG da dieta, sendo o sistema dopaminérgico e o córtex frontal os mais sensíveis (18). Neste contexto, é importante referir que a PHDA está fortemente associada às catecolaminas pré-frontais e estriatais, tanto em termos teóricos quanto práticos (18).

Tradicionalmente, dois mecanismos principais são considerados responsáveis pelos efeitos da AG no cérebro: a alteração das propriedades biofísicas da membrana celular pelo DHA (especialmente a fluidez) e dos metabolitos dos AG (principalmente eicosanóides) (9,15,23).

Os ômega 3 e 6 têm um papel extremamente importante na estrutura dos neurónios e na síntese de bainha de mielina, sendo o seu conteúdo de membrana reduzido em caso de deficiência destes. Esta redução pode causar problemas comportamentais, sensoriais e neurológicos (9,15,23).

Além disso, a dupla membrana fosfolipídica forma a matriz, na qual proteínas recetoras e canais de iões da membrana são incorporados e ligados a proteínas associadas à membrana, como as do sistema mensageiro. Quando a fluidez da membrana neuronal é alterada, esta vai afetar a estrutura dos recetores ligados à membrana, os quais, por sua vez, afetam sua função e atividade. Devido a esse modelo biofísico de ação, os LC-PUFAs

são capazes de influenciar os processos e transmissões de sinais celulares. Consequentemente, a função ótima da membrana fisiológica, depende da proporção ideal de AG ômega 3 e 6 (9,20).

Por outro lado, os LC-PUFAS ômega 3 e 6 têm também um papel nutricionalmente relevante como precursores eicosanóides, também importantes para uma boa função cerebral. Os eicosanóides são produtos da oxidação de derivados dos LC-PUFA. (4,20). Estes têm efeito em inúmeros mecanismos celulares e extracelulares: vasodilatação, vasoconstrição, inflamação, dor, imunomodulação, agregação plaquetária e adesão. No cérebro, os eicosanóides estão envolvidos em vários processos fisiológicos, incluindo plasticidade sináptica, excitabilidade da membrana, liberação de neurotransmissores, apoptose e envelhecimento (9,18).

Quando metabolizados, os AG ômega 3 e 6 competem pelos mesmos sistemas enzimáticos e são capazes de se deslocar reciprocamente.. Em geral, os eicosanóides formados a partir de AG ômega 3 são atribuídos a efeitos mais favoráveis ( anti-inflamatórios) do que aqueles formados a partir de AG ômega 6 (pró-inflamatórios) (9,20,24).

Sabe-se ainda, a partir de estudos observacionais, que os níveis de AG ômega 3 como ALA e DHA, mas também de AG ômega 6, como AA, são reduzidos nas membranas eritrocíticas e no plasma de crianças e adultos com sintomas de PHDA, em oposição aos indivíduos saudáveis (8,20,25). Num estudo recente, envolvendo 96 meninos (com e sem sintomas de PHDA), foi estabelecida uma relação entre os baixos níveis plasmáticos de AG ômega 3 e um aumento na ocorrência de problemas comportamentais e dificuldades de aprendizagem, típicas de PHDA (26).

Embora os resultados de tais estudos sugiram uma conexão entre perturbações do desenvolvimento neurológico pediátrico e desequilíbrio de PUFA, a interpretação das análises sanguíneas, no entanto, permanece desafiadora e necessitam de maior investigação (26).

## 5. Contribuição pessoal

### 5.1 Metodologia

Como metodologia, para a realização desta monografia, foi utilizado o motor de busca PubMed. Dado ao facto de este tema ter tido maior impacto e maior ênfase nos últimos anos, a pesquisa foi focada nos artigos: realizados nos últimos 10 anos (2009-2019), em língua portuguesa e língua inglesa. Para uma procura ainda mais detalhada também foi usada a ferramenta MeSH terms, no pubmed (fatty acids, omega 3[MeSH Terms]) AND adhd[MeSH Terms]) AND fatty acids, omega [MeSH Terms]) AND children[MeSH Terms]. Por vezes, foram também utilizados alguns artigos referenciados nos estudos encontrados.

Também foram consultados alguns livros de referência, na área da pedopsiquiatria. A pesquisa foi feita com o uso das seguintes palavras-chave: Omega 3, Omega 6, children, adhd.

Para a realização desta monografia, foi utilizada a metodologia PRISMA-P 2015.

Os participantes incluídos na revisão são crianças ( $\leq 18$  anos, género masculino e feminino), com diagnóstico de PHDA. Os principais *outcomes* avaliados nesta revisão foram os efeitos de suplementação com PUFAs, em crianças diagnosticadas, com PHDA. Os *outcomes* secundários levados em consideração foram género, duração do estudo, dosagem e tipo de suplementação .

#### 5.1.1 Critérios de Inclusão

- Estudos publicados entre 9 de novembro de 2009 e 9 de novembro de 2019;
- Apenas estudos com idioma em português e inglês;
- Crianças com idade inferior a 18 anos, com diagnóstico de PHDA.

### 5.1.2 Critérios de Exclusão

- Estudos publicados antes do ano 2009;
- Desenho do estudo: estudos de caso, estudos qualitativos, cartas ao editor, revisões bibliográficas (revisões de literatura, revisões sistemáticas e meta-análises), comentários ou manuscritos;
- Estudos em adultos
- Estudos em animais

### 5.1.3 Seleção de estudos

Após remoção dos artigos duplicados, todos os títulos e *abstracts* encontrados foram lidos e avaliados, para possível elegibilidade. Os estudos considerados relevantes foram lidos de forma íntegra para que, com os critérios de inclusão e exclusão, fossem obtidos os artigos selecionados, para o estudo. O fluxograma, baseado nos critérios PRISMA, encontra-se representado na figura 1. Esta destaca todas as etapas de seleção dos artigos e as características dos estudos excluídos.

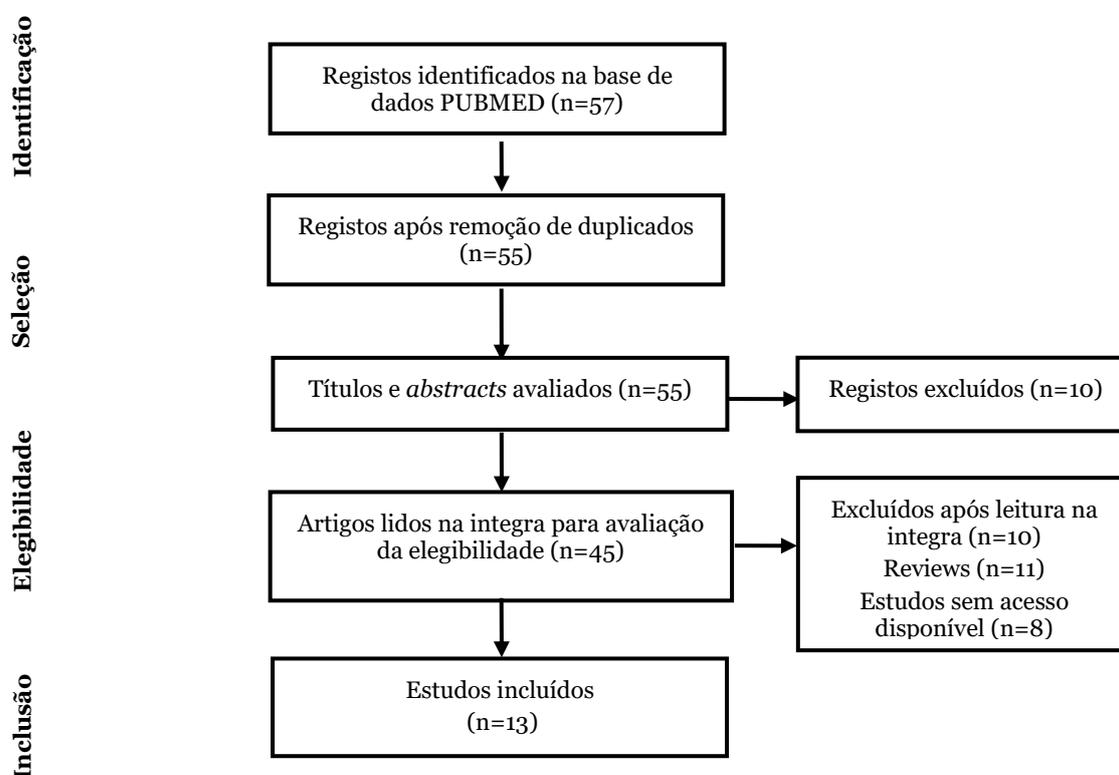


Figura 2-Fluxograma do processo de seleção, segundo PRISMA

### **5.1.4 Extração de dados**

De cada estudo incluído na revisão foi extraída a seguinte informação – autores, ano e local do estudo, desenho do estudo, participantes do estudo (tamanho da amostra, idade, rácio masculino: feminino, critérios de diagnóstico de PHDA).

## **5.2 Resultados**

O principal objetivo desta dissertação, foi avaliar os benefícios da suplementação alimentar com ômega 3 e ômega 6, ou não, da sua prescrição e respetiva base teórica, assim como, avaliar até que ponto a sua suplementação pode beneficiar a criança, de uma maneira geral.

Foram revistos 13 artigos, com um total de participantes 1987, de uma base de dados com 57 resultados na PUBMED.

Os estudos usados incluíram crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre 6 e 18 anos de idade, diagnosticados com PHDA, usando critérios válidos como ICD-10 e DSM-IV, ou escalas com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. Foram incluídas crianças e adolescentes com comorbidades.

Foram avaliados 5 tipos de intervenção:

- A) Ómega 6+Ómega 3 versus Placebo
- B) Ómega 3 versus Placebo
- C) DHA , EPA versus Placebo
- D) AG de cadeia curta versus Placebo
- E) MPH, Ómega 6+Ómega 3 versus MPH+ Ómega 6+Ómega 3

Dentro dos estudos analisados, seis compararam a suplementação com Ómega 6+Ómega 3 com placebo (4,8,27–30).Três compararam suplementação de Ómega 3 com placebo (9,23,31).Dois compararam suplementação de DHA e EPA com placebo (32,33). Um estudo comparou AG de cadeia curta com Placebo (25). E, por último, um estudo comparou MPH e MPH+ Ómega 6+Ómega 3 com MPH+ Ómega 6+Ómega 3 (10).

Dois dos estudos foram realizados em Inglaterra, dois em Israel, um na Nova Zelândia, um nos Países Baixos, um na Austrália, um no Sr. Lanka, um na Alemanha, dois na Suécia e um no México.

Em relação aos efeitos adversos, dos 13 estudos avaliados, foram observadas: dermatite; desconforto abdominal; diarreia; cefaleia e náusea.

### **A) Ômega 6+Ômega 3 versus Placebo**

Dos cinco estudos avaliados, apenas dois demonstraram benefício na toma da suplementação (4,28).

Um estudo clínico, randomizado com controlo por placebo, realizado na Inglaterra, comparou o uso de Equazen (ômega-3 (EPA 558mg + DHA 174 mg)+ ômega-6 (ácido linoleico 60 mg) + vit E 9.6 mg ), com placebo( triglicerídeos de cadeia média) em 76 rapazes com PHDA, de idades compreendidas entre 12 e 16 anos, num período de 12 semanas. O principal objetivo foi avaliar alterações na escala de avaliação CTRS, após suplementação de LC-PUFA ou placebo. O objetivo secundário do estudo foi averiguar se os níveis sanguíneos de ácidos gordos aumentariam, pós suplementação, e se esse aumento seria benéfico para os participantes. Contudo, neste caso, adolescentes do Reino Unido, com PHDA ,não demonstraram melhorias pós suplementação de LC-PUFA (8) .

No Sri Lanka, também foi feito um estudo, duplamente cego, com controlo por placebo, que comparou o uso de VEGEPA ( óleo de peixe+ óleo de prímula + 296,37 mg ômega 3 +180,75 mg ômega 6 ) com placebo ( óleo de girassol), em 94 crianças com PHDA, com idades compreendidas entre 6 e 12 anos, num período de 6 meses. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da suplementação combinada de ômega 3 e ômega 6 em crianças com PHDA, cujos pais não tinham relatado melhora no comportamento e aprendizagem com MPH e terapia comportamental padrão, por 6 meses ou mais. Foi verificada uma melhoria estatisticamente significativa no grupo de tratamento, em comparação com o grupo placebo, principalmente nas medidas: inquietação, agressividade, conclusão do trabalho e desempenho acadêmico (28).

Já na Alemanha, num estudo observacional coorte longitudinal, foi avaliado o impacto do uso de ESPRICO ( 400mg EPA+ 40mg DHA+ 80 mg Mg+ 5 mg Zn+ 60 mg GLA) , em 810 crianças, com PHDA, com idades compreendidas entre 5 e 12 anos, num período de 3 meses. O objetivo principal foi avaliar os efeitos nutricionais do PUFA em combinação

com magnésio e zinco, em crianças, sobre os principais sintomas do PHDA. O objetivo secundário foi investigar efeitos sobre problemas emocionais e comportamentais, bem como sobre distúrbios relacionados com o sono em crianças encaminhadas por tais problemas. Após 12 semanas, de suplementação, a maioria dos indivíduos mostrou uma redução considerável nos sintomas de déficit de atenção e hiperatividade / impulsividade, assim como problemas emocionais e comportamentais. Sendo que esta alteração foi mais prevalente no sexo masculino. Também foi demonstrada uma redução nos problemas de sono (4).

Na Suécia, também foi realizado um estudo controlado por placebo, duplamente cego, no qual foi comparado o uso de Equazen (EPA 558mg + DHA 174 mg+ AL 60 mg +vit E 9.6 mg ) com um placebo( azeite), em 75 crianças com PHDA, com idades entre 8 e 18 anos, num período de 3 meses e com uma extensão de 3 meses, com o uso de suplementação em todos os participantes. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis basais e as alterações no perfil plasmático de ácidos gordos em crianças e adolescentes com PHDA, num estudo controlado por placebo com suplementação com ômega 3/6 e comparar com a resposta ao tratamento. Contudo, não foi demonstrado um benefício estatisticamente significativo do uso da suplementação (29).

Um outro estudo, cruzado randomizado, controlado por placebo, também realizado na Suécia, comparou o uso de Equazen (EPA 558mg + DHA 174 mg + AL 60 mg +vit E 9.6 mg ) com placebo( azeite), num conjunto de 59 participantes, com idades entre 8 e 18 anos, por um período de 6 meses, com extensão de 3 meses. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto dos ácidos gordos ômega 3 e 6 na PHDA. A maioria não respondeu ao tratamento com ômega 3/6. Contudo, os responsivos tenderam a ter subtipo desatento de PHDA e com perturbações do desenvolvimento neurológico (30).

## **B) Ômega 3 versus placebo**

Apenas quatro estudos avaliaram o efeito da suplementação contendo unicamente ômega 3, com o placebo. Dos estudos avaliados, todos demonstraram ligeiros benefícios da toma de suplementação em crianças e adolescentes.

Um estudo, randomizado, duplamente cego e com controle por placebo, realizado na Nova Zelândia, comparou o uso de PCO-524 (®( 7,3 mg EPA+5,5 mg DHA+ 0,025mg Vit.E+ 100mg de azeite) com placebo (35,5 mg de azeite, 112 mg de lecitina, 12 mg de óleo de coco e 0,5 mg de 30% de beta-caroteno), em 144 crianças, com PHDA, com idades

compreendidas entre 6 e 13 anos, num período de 14 semanas. O objetivo deste estudo, era determinar se a suplementação com PCSO-524® melhoraria os sintomas de desatenção na população de crianças, que tinham elevados níveis de desatenção e de hiperatividade, comparadas com o placebo. Os resultados do presente estudo apoiaram a hipótese de que o PCSO-524® pudesse ser benéfico na redução dos níveis de hiperatividade e desatenção, numa população de crianças com sintomas clínicos e subclínicos de PHDA (27).

Um estudo Israelita, duplamente cego, com controlo por placebo, comparou o uso de ômega 3 (300 mg PS + 250 mg EPA / DHA) com placebo( celulose), por um período de 15 semanas, com um período de extensão de 15 semanas, em 200 participantes com PHDA, de idades entre 6 e 13 anos. O objetivo foi estudar a eficácia e segurança de fosfatidilserina (PS) contendo LC-PUFAs ômega3, na redução dos sintomas da PHDA em crianças . Este estudo, demonstrou uma redução significativa na subescala global: inquieta / impulsiva da CRS-P e uma melhoria significativa na subescala parental de impacto emocional parental (PE) do CHQ, ambos no grupo PS-Omega3 (23).

Um outro estudo, duplamente cego randomizado , controlado por placebo, realizado nos Países Baixos, avaliou um impacto da suplementação de ômega 3 ( 100 mg DHA+650 mg EPA+ 10 mg de margarina) comparada ao placebo (óleo vegetal), num grupo de 39 rapazes, com idades entre 8 e 14 anos, por um período de 16 semanas. Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação com ácidos gordos ômega-3 sobre os sintomas do PHDA e o controle cognitivo em meninos com e sem PHDA. Este estudo forneceu novas evidências de que a suplementação dietética, com uso de PUFAs ômega-3, pode ser benéfico quando associado ao tratamento farmacológico da PHDA (2).

Por último, um estudo sueco, randomizado prospetivo e duplamente cego, avaliou o impacto do uso de ômega 3 ( 500 mg EPA+2,7 mg DHA+10 mg vit E) com placebo (óleo de colza e triglicerídeos de cadeia média) num grupo de 82 crianças, entre 7 e 12 anos, por um período de 15 semanas. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do EPA, em crianças com PHDA. Neste estudo, dois subgrupos de crianças com PHDA, caracterizados por comportamento de oposição e menos hiperatividade / impulsividade, responderam com redução significativa dos sintomas de PHDA por suplementação com EPA. Esta melhoria sugere a suplementação pura de EPA produziu efeitos semelhantes aos resultados obtidos por suplementação com combinação de LCPUFA ômega-6/ômega-3 (9).

### **C)DHA e EPA versus Placebo**

Apenas dois estudos avaliaram o efeito da suplementação com diferentes tipos de ômega 3, com o placebo. Dos estudos avaliados, apenas um deles demonstrou benefício na toma da suplementação (23).

O primeiro, realizado em França, ensaio clínico randomizado, duplamente cego, com controlo por placebo, comparou o uso de suplementação DHA, EPA ou placebo num grupo de 162 participantes rapazes, com idades compreendidas entre 6 e 15 anos, por um período de 3 meses. O objetivo seria investigar os efeitos da suplementação com ômega 3 em crianças com PHDA. Este estudo verificou maior redução nos valores da escala ADHD-RS-IV no grupo placebo, comparativamente com o grupo que recebia suplementação. O estudo mostrou que não existe qualquer benefício na toma de ômega-3 em crianças com PHDA (32) .

Já no segundo estudo, randomizado, controlado e cruzado realizado na Austrália comparou a suplementação de DHA( 1109 mg), EPA(1032 mg) ou placebo ( 1467 mg de LA), em 87 participantes, com idades compreendidas entre 7 e 12 anos. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de uma suplementação seletiva com EPA ou DHA versus o LA no comportamento, cognição e alfabetização em crianças, com sintomas de PHDA. Este estudo apoiou que crianças com dificuldades de aprendizagem podem ser um subgrupo responsivo à suplementação de PUFA u-3. Um aumento da concentração de PUFA nos eritrócitos, particularmente DHA, foi associado a melhorias na alfabetização e no comportamento de algumas crianças com PHDA (33) .

### **D)AG de cadeia curta versus Placebo**

Apenas um estudo avaliou o uso de AG de cadeia curta (480mg AL + 120 mg ALA) com placebo ( 1000 mg de vit C)em pacientes conhecidos com PHDA (25).

Um estudo Israelita duplamente cego, controlado por placebo, testou o uso destes suplementos com o placebo em 63 crianças com PHDA, com idades entre 7 e 13 anos, por um período de 7 semanas. Este estudo testou a influência da suplementação de AG de cadeia curta em crianças com PHDA, usando questionários de pais e professores e um teste de desempenho contínuo computadorizado. Conclui-se que os efeitos do tratamento para todas as variáveis medidas, não apresentou melhorias significativas entre os grupos

placebo e AG, não sendo desta forma aconselhado o uso desta suplementação como tratamento primário da PHDA (25).

### **E) MPH, Ômega 6+Ômega 3 versus MPH+ Ômega 6+Ômega 3**

Por último, no México, num estudo randomizado, foi comparada a suplementação de Equazen ( 558 mg EPA+174 mgDHA+60 mg GLA) com um grupo de pacientes com uso de MPH e um grupo com uso de MPH e Equazen. Estudo foi realizado num grupo de 107 jovens, entre 6 e 12 anos, que demonstraram benefício do uso a suplementação em comparação com monoterapia por um período de 12 meses. Os principais objetivos do estudo foram avaliar os efeitos do ômega-3/6, MPH e MPH combinado e ômega-3/6 em termos de redução dos sintomas de PHDA, comparar esses efeitos entre os diferentes ramos de tratamento, avaliar a significância clínica dos efeitos calculando a percentagem de pacientes que respondem à terapia e avaliar a segurança e tolerabilidade dos três tratamentos. Os resultados deste estudo sugeriram que a combinação específica de AG ômega-3/6 com MPH, é benéfica em comparação com a MPH, em monoterapia (10).

Controvérsia na suplementação alimentar com ômega 3 e 6 no tratamento da PHDA

**Tabela 6-** Tabela resumo de resultados

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Tipo estudo</b>	<b>de N</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Dx</b>	<b>Uso de Mdc</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>Duração</b>	<b>Não Benéfico</b>	<b>Benéfico</b>	
<b>I. Manor (23)</b>	2012	Israel	Ensaio duplamente cego com controlo por placebo	clínico	200	63 ♀ /13 3♂	6-13	DSMV	--	PS+ ω3 ( EPA /DHA)	Placebo (Celulose)	--	15sem+15 sem	--	X (hiperatividade e impulsividade)
<b>Catherine Cornu (32)</b>	2018	França	Ensaio duplamente cego, randomizado, com controlo por placebo	clínico	162	♂	6-15	ADHD-RS-IV	--	ω3 (EPA)	ω3 (DHA)	Placebo	3 m	X	--
<b>James D. Kean (27)</b>	2016	Nova Zelândia	Ensaio duplamente cego, randomizado, com controlo por placebo	clínico	144	21♀ /12 3♂	6-13	DSMV	--	<u>PCSO-524®</u> ω3 (EPA,DHA)	Placebo (Azeite)	--	14 sem	--	X (hiperatividade e desatenção)
<b>Toshiko Matsudaira, (8)</b>	2015	Reino Unido	Ensaio duplamente cego, randomizado, controlado por placebo	clínico, randomizado, controlado por placebo	76	♂	12-16	DSM5	--	<u>Equazen®</u> ω3+ ω6 (EPA,DHA,LA)	Placebo (Triglicéridos de cadeia média)	--	12 sem	X	--
<b>Dienke Bos(2)</b>	<b>J</b> 2015	Países Baixos	Ensaio duplamente cego, randomizado, com controlo por placebo	clínico	39	♂	8-14	DSM5	X	ω3 (EPA,DHA)	Placebo (Óleo vegetal)	--	16 sem	--	X (desatenção)

Controvérsia na suplementação alimentar com ômega 3 e 6 no tratamento da PHDA

<b>Hemamali Perera, (28)</b>	2012	Sri Lanka	Ensaio clínico duplamente cego, controlado por placebo	94	25♀ /69 ♂	6-12	SNAP	--	<u>VEGEPA®</u> ω3+ ω6	Placebo (óleo de girassol)	--	6 m	--	X (inquietação, agressividade e desempenho acadêmico)
<b>Michael Huss (4)</b>	2010	Alemanha	Estudo observacional coort, longitudinal	810	231♀ /579♂	5-12	DSM5	X	<u>ESPRICO®</u> ω3+ ω6 (EPA,DHA,GLA)	--	--	3 m	--	X (desatenção, hiperatividade/impulsividade)
<b>Mats Johnson (29)</b>	2012	Suécia	Ensaio clínico duplamente cego, controlado por placebo	75	♀ /♂	8-18	DSM5	--	<u>Equazen®</u> ω3+ ω6 (EPA,DHA,LA)	Placebo (Azeite)	--	3 m + 3m	X	
<b>Catherine M. (33)</b>	2011	Austrália	Ensaio clínico randomizado, cruzado, controlado por placebo	87	22♀ /65♂	7-12	DSM5	--	ω3 (DHA)	ω3 (EPA)	Placebo (LA)	4m	--	X (em crianças com dificuldade de aprendizagem)
<b>Mats Johnson(30)</b>	2009	Suécia	Ensaio clínico cruzado, randomizado, controlado por placebo	59	11♀ /64♂	8-18	DSM5	--	<u>Equazen®</u> ω3+ ω6 (EPA,DHA,LA)	Placebo (Azeite)	--	6 m + 3 m	X	--
<b>Per A Gustafsson (9)</b>	2010	Suécia	Ensaio clínico randomizado, prospetivo,	82	♀ /♂	7-12	DSM5	--	ω3 (EPA,DHA)	Placebo (Óleo de colza)	--	15 sem	--	X (comportamento)



### 5.3 Discussão

Após o que foi apresentado, em geral, há poucas evidências de que a suplementação com PUFA ofereça um benefício relevante para os sintomas da perturbação PHDA, em crianças e adolescentes, uma vez que é evidente a dificuldade de comparação entre os diferentes estudos.

Os estudos existentes, nesta área, ainda são heterogêneos em relação às variáveis experimentais independentes e dependentes. As diferentes dosagens suplementares de AG (ômega-3 ou ômega-6) e as diversas combinações entre os seus precursores, usadas nos vários estudos analisados, torna difícil a sua comparação. Para além disso, o método de administração da suplementação, duração do tratamento e medição da resposta também foram igualmente muito variáveis nos 13 estudos usados (24). Em alguns estudos, a suplementação com PUFA pode ter sido insuficiente para influenciar os níveis de PUFA cerebral devido à baixa dosagem e / ou breve duração da administração de PUFA (3). No estudo realizado Nova Zelândia (27), Alemanha (4), Suécia (29,30), Países Baixos(2), e Austrália (33) houve falha no uso correto da suplementação. O esquecimento ou a não contagem correta dos comprimidos, pelos pais, foram os motivos apontados pelos autores, dos diversos artigos. Já os estudos Inglês(8), Sri Lanka(28) e Israelita(25) apresentaram número de amostra e duração da suplementação reduzido. Por último, a reduzida proporção de ômega 6/3, no estudo sueco(9), em comparação com outros óleos, pode ter influenciado negativamente os resultados do estudo.

Para além disso, as ferramentas de avaliação (observações comportamentais / clínicas, escalas de avaliações, avaliações psicométricas, avaliações neuropsicológicas) variaram muito entre os vários estudos disponíveis. Desta forma, o estabelecimento de comparações de resultados entre estudos torna-se ineficaz (3,24). Por exemplo, no estudo australiano, metade dos participantes não possuía diagnóstico clínico da PHDA(33).

Por outro lado, devido à heterogeneidade fenotípica e etiopatofisiológica da PHDA, os potenciais efeitos terapêuticos dos suplementos nutricionais podem estar confinados a subgrupos de pacientes, ainda não identificados. Os participantes com diagnóstico restrito ou gravemente afetados, podem não permitir a generalização para casos não encaminhados na comunidade (3). Para além disso, dada a complexidade de outras deficiências nutricionais e intolerâncias alimentares comportamentais, identificadas

em crianças, com PHDA, também é provável que isso contribua para a variabilidade na resposta ao tratamento (24). O recrutamento de crianças com PHDA cujos sintomas já são normalizados por medicação psicoestimulante, também influenciam os resultados das diversas investigações (24). No estudo francês, os participantes avaliados tinham um grau moderado de PHDA, podendo estes não serem o grupo alvo que mais beneficiaria da suplementação (32). Já o estudo realizado na Nova Zelândia apresentou como limitação principal, o amplo espectro de pacientes, variabilidade geográfica, diagnóstica e o elevado número de participantes do sexo masculino pode ter influenciado os resultados do estudo (27). Por outro lado, o reduzido número de participantes do sexo feminino foi também limitação no estudo sueco (9). No estudo realizado na Sri Lanka, houve falha no uso de uma ferramenta culturalmente válida que atendesse aos requisitos do estudo e, como o estudo foi realizado numa população étnica e racial específica, os resultados não podem ser generalizados (28). Uma limitação idêntica foi verificada no estudo alemão, no qual não foi averiguado o estado sócio- económico dos participantes (4).

Outra das limitações, de grande importância, apontada nestes estudos foi a falta de ocultação de dados adequada. A grande dificuldade na suplementação de PUFA ómega-3 foi mascarar o cheiro e o sabor do óleo de peixe. Portanto, é provável que os pais soubessem quando os seus filhos estavam a receber um suplemento de ómega-3 e isso pode explicar o motivo pelo qual as avaliações dos pais tiveram mais probabilidade de mostrar melhorias do que as classificações dos professores. No estudo realizado na Austrália, por exemplo, os participantes adivinharam corretamente o suplemento que se encontrava na sua cápsula (33). Também o estudo mexicano não foi cego, o que pode explicar os resultados positivos (10).

Por outro lado, o facto de a maioria dos pais estarem muito motivados em experimentar os suplementos alimentares nos seus filhos, foi também uma das limitações observada, nos diversos estudos avaliados. Os pais geralmente são os responsáveis pelo tratamento e os avaliadores dos seus efeitos, com a possibilidade de que a ocultação de informação ou que as respostas sejam ampliadas pelo esforço e tempo despendido no tratamento dos filhos (24). No estudo sueco, por exemplo, a seleção de pacientes poderá ter sido um viés potencialmente significativo, uma vez que é provável que os pais, que concordaram em participar no estudo, tivessem grande interesse no uso do tratamento alternativo (9).

Para além disso, em alguns dos estudos apresentados, a avaliação dos participantes, realizada pelos professores pode ter sido feita de forma errónea. No estudo israelita, por exemplo, a falta de prática dos professores em fazer avaliação de alunos, o reduzido número de professores, o elevado número de alunos na sala de aula, a troca de professores no período da investigação e o facto de o estudo se ter estendido para período férias escolares foram limitações desta investigação (23). A troca de professores e o facto de alguns avaliadores estarem de licença médica também foram limitações no estudo inglês (8).

A falta de preenchimento de inquéritos de avaliação de pacientes com PHDA, por pais e professores, foi também uma limitação no estudo francês(32) e israelita (25).

Por outro lado, o facto de os resultados bioquímicos não serem relatados na maioria dos estudos, pode não deixar claro se a suplementação teve ou não o efeito desejado no paciente. No estudo francês(32) e Sri Lanka(28), por exemplo, não foram medidos os níveis sanguíneos basais de AG nem controlo nutricional, o que não permitiu avaliar se o tratamento seria eficaz em pacientes com baixa concentração de AG.

Para além disso, há evidências limitadas de que a suplementação combinada de ómega-3 e ómega-6 possa ser benéfica. No entanto, esses achados foram minoritários e devem ser tratados com cautela, devido aos altos níveis de heterogeneidade nessas comparações, às dificuldades em cegar famílias para suplementos de ómega-3 e aos possíveis vieses identificados nos diversos estudos.

Por fim, estudos controlados adicionais de PUFA são necessários, incluindo números maiores de pacientes com diferentes faixas etárias (crianças novas e mais velhas), bem como várias doses de ácidos gordos ómega-3 e ómega-6, monitorados com os níveis sanguíneos. Os indivíduos com e sem deficiência de ácidos gordos também devem ser distinguidos (24).

## **6. Conclusão**

Com base no que já foi exposto, nesta dissertação, e tendo em conta o uso de artigos com elevada relevância científica, há poucas evidências de que a suplementação de PUFA forneça um benefício relevante para os sintomas de PHDA em crianças e adolescentes.

A maioria dos dados não demonstrou benefício significativo da suplementação de PUFA, embora existam alguns dados limitados que mostraram uma melhora dos sintomas, em crianças com PHDA, com a suplementação combinada de ômega-3 e ômega-6.

É importante que investigações futuras abordem os pontos fracos atuais nesta área, que incluem pequenos tamanhos de amostra, variabilidade dos critérios de seleção, variabilidade do tipo e dosagem de suplementação, tempos curtos de acompanhamento e outros pontos fracos metodológicos.

## Bibliografia

1. Puri BK, Martins JG. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* 2014, May ; 90(5):179–89.
2. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmair H, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015, Sep;40(10):2298–306.
3. Lange KW, Hauser J, Lange KM, Makulska-Gertruda E, Nakamura Y, Reissmann A, et al. The Role of Nutritional Supplements in the Treatment of ADHD: What the Evidence Says. *Curr Psychiatry* 2017, Feb;19(2):1-8.
4. Huss M, Völp A, Stauss-grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids , magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit / hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids Health Dis.* 2010, Sep, 24; 9:1–12.
5. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2010, Dec; 2(4):241–55.
6. Lacramionoara S, Arnold E. Attention deficit/Hyperactivity disorder. In: Martin A, Bloch, M, Volkmar F. *Lewis Child and Adolescent Psychiatry* . 5 th. Philadelphia: David Murphy; 2018.
7. Barrias P. Perturbações disruptivas do comportamento e de défice de atenção. In: Monteiro P. *Psicologia e Psiquiatria da infância e da adolescência*. Lisboa: Lidel, 2014, p. 115-124.
8. Gow R V, Kelly J, Murphy C, Potts L, et al. Biochemical and Psychological Effects of Omega-3 / 6 Supplements in Male Adolescents with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015, Dec; 25(10):775-82 .
9. Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U, Duchén K, Landgren M, Malmberg K, Pelling H, et al. EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatr.* 2010, Oct;99(10):1540–9.

10. Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2017, Mar, 28;21(5):433–41.
11. Gow R V, Sumich A, Vallee-Tourangeau F, Angus Crawford M, Ghebremeskel K, Bueno AA, et al. Omega-3 fatty acids are related to abnormal emotion processing in adolescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids.* 2013, Jun;88(6):419–29.
12. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5.* 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
13. Infarmed. Prontuário terapêutico online ( MPH). Setembro 2018. [updated 2017 Feb 18 ; cited 2020 Apr 2]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=32229&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32229&tipo_doc=fi).
14. Infarmed. Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamento para Uso Humano: dimesilato de lisdexanfetamina . Setembro 2018. [updated 2019 Feb 21 ; cited 2020 Apr 2] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABalico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Elvanse+%28dimesilato+de+lisdexanfetamina%29+2019/2a2e2d48-70d3-4177-9c0c-966ed00307ed>.
15. Curi R, Kenvi C, Pompeia. Entendendo a gordura- Ácidos graxos. Brasil: Manole, 2001. Chapter 3, Essencialidade dos ácidos graxos; p.7-31.
16. Carlota R. Fisiologia da Nutrição Humana- Aspectos básicos e funcionais. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Chapter 14, Substâncias Bioativas-Protetoras e Preventivas de Doenças Degenerativas; p. 409-413.
17. Candeias V. Gorduras Alimentares. DGS. 2016 . Available from: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-1/alimentacao-gorduras-pdf.aspx>
18. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit – hyperactivity disorder : a systematic review.*Dev Med Child Neurol.* 2009, Aug;51(8):580-92
19. Stark K. Omega 3 and omega 6 fatty acids In: Nollet L, Toldrá F. *Handbook of Analysis of Active Compounds in Functional Foods.* Nebraska: CRC Press, 2012. p. 725–45.
20. Schuchardt JP, Huss M. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids ( PUFAs ) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr.* 2010, Feb;169(2):149-64.

21. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 Fatty Acid and ADHD: Blood Level Analysis and Meta-Analytic Extension of Supplementation Trials. *Clin Psychol Rev.* 2014, Aug;34(6):496-505.
22. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder , Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS One.* 2016, May 27;11(5):1–16.
23. Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasker H, Cohen T, et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: A double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry.* 2012, Jul;27(5):335-42.
24. Gow R V., Hibbeln JR, Parletta N. Current evidence and future directions for research with omega-3 fatty acids and attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015, Mar;18(2):133–8.
25. Raz R1, Carasso RL, Yehuda S. The Influence of Short-Chain Essential Fatty Acids on Children: a double-blind placebo. *2009;19(2):167–77.*
26. Lafayette W. Omega-3 Fatty Acids in Boys With Behavior , Learning , and Health Problems. *Physiol Behav.* 1996, Apr-May;59(4-5):915-20.
27. Kean JD, Sarris J, Scholey A, Silberstein R, Downey LA, Stough C. Reduced inattention and hyperactivity and improved cognition after marine oil extract (PCSO-524®) supplementation in children and adolescents with clinical and subclinical symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2017, Feb;234(3):403-420.
28. Perera H, Jeewandara KC, Seneviratne S, Guruge C. Combined  $\omega$  3 and  $\omega$  6 Supplementation in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder ( ADHD ) Refractory to Methylphenidate Treatment : A Double-Blind , Placebo-Controlled Study. *J Child Neurol.* 2012, Jun;27(6):747-53.
29. Johnson M, Månsson J-E, Östlund S, Fransson G, Areskoug B, Hjalmarsson K, et al. Fatty acids in ADHD: plasma profiles in a placebo-controlled study of Omega 3/6 fatty acids in children and adolescents. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2012, Dec;4(4):199-204.
30. Johnson M, Östlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord .* 2009,

Mar ;12(5):394–401.

31. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelair H, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* . 2015, Sep;40(10):2298–306.
32. Cornu C, Mercier C, Ginhoux T, Masson S, Mouchet J, Nony P, et al. A double-blind placebo-controlled randomised trial of omega-3 supplementation in children with moderate ADHD symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018, Mar;27(3):377-384.
33. Milte CM, Hons BS, Parletta N, Ph D, Buckley JD, Ph D, et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids , cognition , and behavior in children with attention-deficit / hyperactivity disorder : A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2012, Jun;28(6):670-7.