

Artigo Original

Eficácia do ácido graxo Ômega-3 sobre o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças (0 a 12 anos de idade): uma revisão de literatura**Effectiveness of Omega-3 fatty acid on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children (0-12 years old): a literature review** <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i3.9362>

Francisco Maick dos Santos Marques^{1*} ORCID 0000-0003-3920-904X, Jaime Conrado Aragão Neto² ORCID 0000-0002-9284-6366, Rômulo César Afonso Goulart Filho³ ORCID 0000-0002-0198-3227

RESUMO

Introdução. O ômega-3 (n-3) é um ácido graxo essencial poli-insaturado, é encontrado em alimentos de origem vegetal na forma de ácido alfa-linolênico (ALA) e também em alimentos de origem animal na forma de ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA). Exerce diversos benefícios neurológicos, dentre eles a diminuição dos sintomas de Transtornos de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). **Objetivo:** Avaliar a eficácia do ácido graxo n-3 sobre o TDAH em crianças com idade de 0 a 12 anos. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nos últimos onze anos, nas bases de dados de pesquisa: PubMed, Science Direct e Bireme, com os seguintes descritores: “TDAH”, “ômega-3” e “crianças”. **Resultados e conclusão:** Foram encontradas 430 referências, e, destas, 6 foram selecionados para a composição deste estudo. Observou-se que a suplementação de n-3, EPA e DHA, pode contribuir de maneira positiva no TDAH em crianças de 0 a 12 anos. No entanto, são necessários mais estudos, principalmente ensaios clínicos, para elucidar os possíveis efeitos benéficos adicionais desse suplemento.

Palavras-chave: Ômega-3; TDAH; Crianças.

ABSTRACT

Introduction. Omega-3 (n-3) is a polyunsaturated essential fatty acid, found in plant foods in the form of alpha-linolenic acid (ALA) and also in animal foods in the form of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA). It exerts several neurological benefits, including the reduction of

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Brasil

2 Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA), Brasil

3 Centro Universitário Inta (UNINTA), Brasil

symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Objective:** To evaluate the effectiveness of n-3 fatty acid on ADHD in children aged 0 to 12 years. **Material and Methods:** A literature review was carried out in the last eleven years, in the research databases: PubMed, Science Direct and Bireme, with the following descriptors: "ADHD", "omega-3" and "children". **Results and conclusion:** 430 references were found, and, of these, 6 were selected for the composition of this study. It was observed that the supplementation of n-3, EPA and DHA, can contribute positively to ADHD in children aged 0 to 12 years. However, more studies, particularly clinical trials, are needed to elucidate the possible additional beneficial effects of this supplement.

Keywords: Omega-3; ADHD; Children.

INTRODUÇÃO

O cérebro humano é composto por 50 a 60% de lipídios, desses, aproximadamente 35% são ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) sendo 12-15% o ácido graxo ômega-3 docosahexaenoico (DHA), 8-11% de ácido araquidônico (AA) e em menor quantidade com 1-2%, o ácido graxo ômega-3 eicosapentaenoico (EPA)¹.

Os ácidos graxos ômega-3 (n-3) são uma família de ácidos graxos essenciais poli-insaturados, ou seja, não são sintetizados pelo organismo humano e, portanto, deve prover da alimentação. Eles são caracterizados e nomeados de acordo com a presença da ligação dupla mais próxima à extremidade metila da cadeia de hidrocarboneto (acila) estando no carbono número três, se o carbono metila for contado como número um².

Os n-3 mais funcionalmente importantes parecem ser o ácido eicosapentaenóico (EPA; C20: 5n-3) e o ácido docosahexaenóico (DHA; C22: 6n-3), ambos de origem animal, encontrados principalmente em peixes de água fria, como a sardinha, salmão e a carpa. No entanto há outra classe de n-3, o ácido docosapentaenóico (DPA; C22: 5n-3), menos abundante, encontrado em alimentos de origem vegetal, principalmente nos óleos de linhaça, canola e soja³.

Bioquimicamente falando, os três ácidos graxos de cadeia longa, EPA, DHA e DPA, são sintetizados a partir do ácido alfa-linoleico (ALA; C18: 3n-3), de cadeia curta. Inicialmente, o ALA é incorporado aos triglicerídeos de quilomícrons no trato gastrointestinal e, em seguida, transportado para o fígado onde será convertido em EPA por uma série de reações químicas. Posteriormente, o EPA é convertido em DPA por meio da enzima elongase, que logo é convertido em DHA pela dessaturase⁴. Em seguida, o EPA e o DHA são incorporados aos triglicerídeos como colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) e liberados no sangue. Apenas uma pequena proporção de n-3 está disponível como ácidos graxos livres, a maioria está ligada à albumina⁵.

Dos três tipos de n-3, o EPA e o DHA são os que apresentam mais benefícios neurológicos, atuando na neuroproteção, ação anti-inflamatória, devido a diminuição da produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β e IL-6, além de diminuir a expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2), conseqüentemente diminui a produção das prostaglandinas, desencadeadoras de processos inflamatórios⁶, além de modular o estresse oxidativo, por aumentar as enzimas antioxidantes e assim reduzindo a geração de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e outros agentes oxidantes⁷. Outros benefícios incluem a melhora do sono⁸, inteligência e memória⁹ e também melhoras dos sintomas em crianças portadoras do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)¹⁰.

O TDAH é considerado o transtorno neurocomportamental mais comumente encontrado em crianças na idade escolar, atingindo cerca de 2 a 5% da população geral, sendo 5 a 7% da população pediátrica, na qual as que nasceram muito prematuras (<33 semanas de gestação) têm um risco 2 a 3 vezes maior de serem diagnosticadas com TDAH em comparação com os nascidos a termo (risco 4 vezes em crianças nascidas <26 semanas)¹¹. Tal transtorno é comum em indivíduos do sexo masculino

(com razão de aproximadamente 2:12) e na maioria dos casos os sintomas podem persistir até a fase adulta^{1,12}.

O TDAH é caracterizado por apresentar três sintomas básicos: desatenção, hiperatividade e impulsividade. Tais sintomas são observados com menos frequência e menos gravidade em crianças com o mesmo nível de desenvolvimento neurocognitivo que não apresentam o transtorno. Essa sintomatologia pode causar comprometimento desde a esfera acadêmica, social, familiar e até profissional, o que pode acarretar ainda a presença de outras condições psicológicas, como depressão, ansiedade e também fobia social^{13,14}.

Crianças com TDAH não apenas apresentam agitação, inquietação e um excesso de movimentação corporal, mas também podem ser desajeitadas ao executar as habilidades motoras¹⁵. Ademais, quando comparadas com crianças de desenvolvimento típico, elas foram reconhecidas como tendo maior quantidade e diferente qualidade de movimento, além de apresentarem um atraso de aproximadamente um ano no desenvolvimento motor. Estudos clínicos e epidemiológicos referem que entre 30% e 50% das crianças com TDAH sofrem de problemas na coordenação motora, essas porcentagens dependem do tipo de avaliação motora, referências e pontos de corte utilizados¹².

O TDAH raramente afeta apenas um domínio funcional, mas afeta muitos outros aspectos do bem-estar de um indivíduo, incluindo saúde física e funcionamento acadêmico, social e ocupacional. Desta forma, o tratamento dessa condição contempla uma abordagem multiprofissional, englobando intervenções psicoterápicas e farmacológicas com a participação de múltiplos agentes sociais como pais, outros familiares, educadores, profissionais de saúde, além da própria criança¹⁶.

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, os psicoestimulantes, usados pela primeira vez em crianças na década de 1930, continuam sendo os medicamentos de primeira linha para o tratamento dos sintomas de TDAH e consistem em formulações de metilfenidato e anfetamina. Os mecanismos de ação para ambos são semelhantes. O metilfenidato bloqueia os transportadores pré-sinápticos da dopamina e da norepinefrina, aumentando assim a transmissão da catecolamina; a anfetamina também inibe ambos os transportadores, mas também aumenta o efluxo pré-sináptico da dopamina^{16,17}.

Ademais, nos últimos anos tem-se buscado muitas alternativas na alimentação e nutrição para o tratamento coadjuvante do TDAH em crianças, que não se preocupe apenas em aliviar os sintomas, mas também a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Dentre essas alternativas está a suplementação de n-3, que tem-se mostrado eficaz nesse transtorno. Desta forma, o presente trabalho objetivou, através de uma revisão de literatura, avaliar a eficácia do ácido graxo n-3 sobre o TDAH em crianças com idade de 0 a 12 anos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa com uma abordagem descritiva realizada no mês de novembro de 2021. A revisão integrativa é uma forma de dar uma resposta para uma pergunta norteadora sobre um determinado tema, na qual é realizada uma compilação de informações em bases de dados, buscando um maior levantamento bibliográfico sobre o tema que se deseja estudar, desta forma, a revisão integrativa tem como objetivo identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos, contribuindo para o pensamento crítico e atualização de informações¹⁵.

A coleta de dados foi realizada através das bases de dados do PubMed, Science Direct e Bireme. A decisão por estas bases se apoia devido o acúmulo de material existente nestas que envolvem a temática.

Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: "TDAH", "ômega-3" e "crianças". As terminologias utilizadas estão de acordo com o sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Para auxiliar em uma busca mais direcionada sobre o assunto, foi utilizado o operador booleano AND em cada cruzamento dos descritores.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos originais publicados em português, inglês e espanhol, artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa, artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados no intervalo de tempo de 2010 a 2021 e estudos realizados com crianças de 0 a 12 anos.

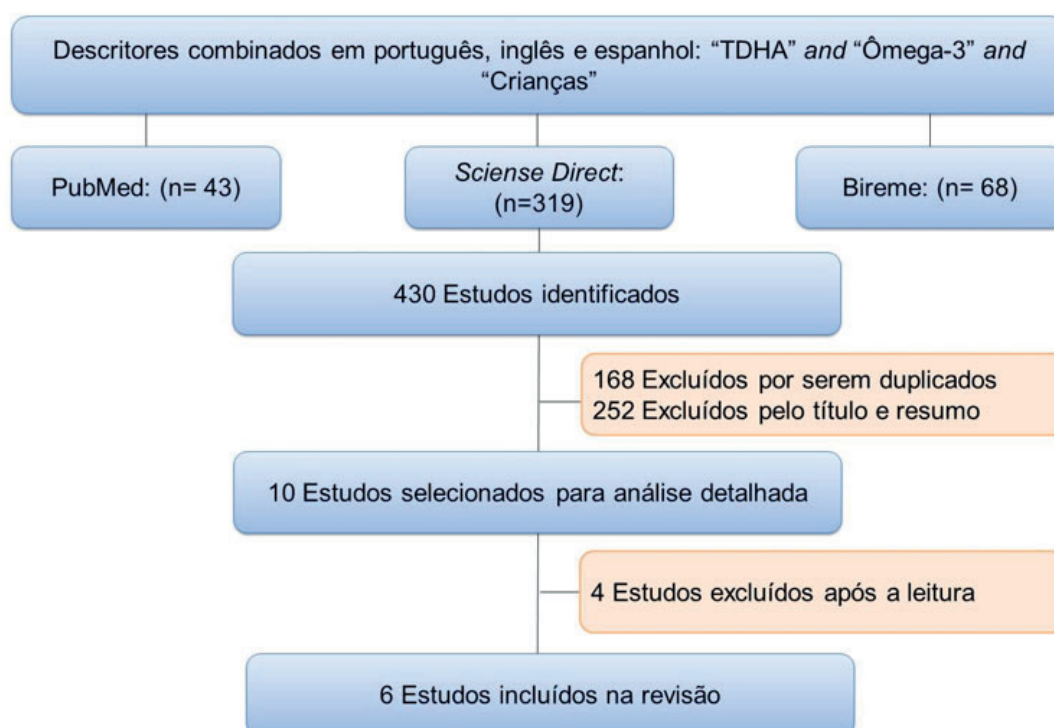
Foram adotados como critérios de exclusão para esse estudo: documentos técnicos, resumos de congressos, anais, editoriais, monografias, dissertações, teses, pesquisas realizadas em animais, revisões de literatura, estudos que combinaram o tratamento do n-3 com outro composto e estudos que não apresentavam metodologias bem descrita e/ou adequadas.

A análise dos estudos seguiu a seguinte ordem: título, resumo e leitura na íntegra.

A síntese dos estudos selecionados foi realizada com base em Polit e Beck¹⁹ e Souza et al.¹⁸, bem como apresentados de forma descritiva, possibilitando observar, contar e descrever os resultados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

A figura 1 apresenta o diagrama de busca e seleção dos artigos a serem inclusos na presente pesquisa

Figura 1. Diagrama de busca e seleção dos artigos



Fonte: Autores (2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca com os descritores, foram encontradas 430 publicações. Após a inclusão dos filtros e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a análise, na qual leu-se o título dos trabalhos e em seguida o resumo, os mais relevantes para a problematização foram selecionados para a leitura na íntegra. Ao final foram selecionados 6 artigos que se encaixaram na temática abordada nessa pesquisa e por possuírem metodologia bem descrita.

A tabela 1 apresenta o copilado dos estudos encontrados, na qual correlacionam o efeito da suplementação de n-3 sobre o TDAH em crianças com idade de 0 a 12 anos.

Tabela 1. Correlação da suplementação de n-3 sobre o TDAH em crianças com idade de 0 a 12 anos

Referência	Número de participantes	Idade	Intervenção	Duração	Principais achados
Gustafsson et al. ²⁰ 2010	92 crianças	7 a 12 anos	500 mg de EPA/dia	15 semanas	Melhorou os sintomas de desatenção e hiperatividade nas crianças.
Hariri et al. ²¹ 2012	103 crianças	6 a 12 anos	635 mg de EPA e 195 mg de DHA/dia	8 semanas	Diminuição dos mediadores inflamatórios do plasma e o estresse oxidativo em crianças com TDAH.
Milte et al. ²² 2012	90 crianças	7 a 12 anos	EPA até 1109 mg e DHA até 1032 mg/dia	16 semanas	O ômega-3 melhorou a alfabetização e o comportamento em crianças com TDAH.
Cornu et al. ²³ 2018	162 crianças	6 a 11 anos	EPA até 504 mg e DHA até 126 mg/dia	12 semanas	O estudo não mostrou nenhum efeito benéfico adicional do suplemento de ômega-3 em crianças com sintomas leves de TDAH.
Widenhorn-Müller et al. ²⁴ 2018	95 crianças	6 a 12 anos	600 mg de EPA e 120 mg de DHA/dia	16 semanas	Resultados inconclusivos.
Mohammadzadeh et al. ²⁵ 2019	66 crianças	6 a 12 anos	180 mg de EPA e 20 mg de DHA/dia	8 semanas	Não demonstrou efeitos significativos sobre o TDAH.

Fonte: Autores (2021).

Legenda: EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenóico; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade.

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado por Mohammadzadeh et al.²⁵ no Iran com 66 crianças (6 a 12 anos) com TDAH, mostrou que a suplementação com n-3 (180 mg de EPA e 20 mg de DHA) durante 8 semanas não demonstrou efeitos significativos sobre o TDAH. Segundo os autores, seriam necessários doses mais altas e um período maior de tratamento para que o ácido graxo pudesse ter um efeito significativo. Bos et al.²⁶ puderam confirmar essa hipótese através de um ensaio clínico também randomizado e duplo-cego com 40 crianças diagnosticadas com TDAH, apesar de não serem suplementadas, as crianças se alimentaram com 10 g de um margarina enriquecida com 650 mg de DHA e 650 mg de EPA por dia durante 16 semanas, ao final da intervenção, o estudo demonstrou que o n-3 foi capaz de melhorar consideravelmente os sintomas de desatenção, sugerindo que a suplementação com o ácido graxo poderá ser benéfica para esses pacientes.

A relação do n-3 e a redução dos níveis de desatenção em crianças com TDAH pode ser sustentada pelo fato desse ácido graxo aumentar a ativação cerebral em áreas pré-frontais, o que também possibilita um melhor desempenho das tarefas cotidianas^{27,28}.

Milte et al.²² estudaram 90 crianças de 7 a 12 anos de idade com TDAH e concluíram que o aumento de EPA + DHA plasmático, bem como a suplementação com 1 g de n-3/dia (EPA e DHA) durante 4 meses e com um baixo consumo de ômega-6 (n-6), foi capaz de melhorar o comportamento, a atenção e a alfabetização das crianças com TDAH, corroborando com os autores supracitados.

Estudando 103 crianças com idade de 6 a 12 anos, Hariri et al.²¹ propuseram uma intervenção com suplementação de 635 mg de EPA e 195 mg de DHA/dia, durante 8 semanas. Como resultado, os autores mostraram que a suplementação com o ácido graxo foi capaz de diminuir níveis de mediadores inflamatórios do plasma e o estresse oxidativo em crianças diagnosticadas com TDAH. Widenhorn-Müller et al.²⁴, estudaram 5 crianças com a mesma faixa etária, de 6 a 12 anos, com a intervenção de 600 mg de EPA e 120 mg de DHA/dia por 16 semanas, o dobro do tempo do estudo citado anteriormente. O estudo, portanto, apresentou resultados inconclusivos.

Por outro lado, Cornu et al.²³ suplementaram 162 crianças com EPA até 504 mg e DHA até 126 mg/dia, por um período de 12 semanas. Ao final do estudo, os autores não demonstraram nenhum efeito benéfico adicional do suplemento de n-3 em crianças com sintomas leves de TDAH.

Um estudo realizado por Gustafsson et al.²⁰ acompanhou 92 crianças de 7 a 12 anos com TDAH que receberam tratamento com 500 mg de EPA durante 15 semanas. Ao final do tratamento, foi notório uma melhora nos sintomas de desatenção e hiperatividade nas crianças, apesar de não se ter usado suplementação com DHA.

Segundo Chang et al.²⁹, uma terapia com EPA poderá ser positiva contra os sintomas cognitivos do TDAH, porém, uma estratégia combinada de EPA + DHA é potencialmente mais benéfica. Para Milte et al.³⁰, apesar dos benefícios comprovados do EPA sobre o TDAH, o DHA tem uma importante contribuição para os benefícios neurológicos. Ademais, para um tratamento mais personalizado, é necessária uma investigação também da presença de baixos níveis endógenos de AGPI's nas crianças, indicado pela medida direta, hábitos alimentares ou sintomas de deficiência de ácidos graxos essenciais. Os casos em que houver altos níveis endógenos de AGPI's, seja devido a uma dieta dedicada ou o uso de suplementos anteriores, também devem ser considerados antes do início do tratamento²⁹.

Um estudo de Coorte realizado por López-Vicente et al.³¹ com mais de 600 crianças (com aproximadamente 12, 20 e 32 semanas de gravidez, ao nascimento e quando as crianças tinham 6 meses e 1, 2, 4 ou 5, e 7 anos de idade). Neste estudo, os autores mostraram uma associação entre uma razão n-6:n-3 (AA (ácido araquidônico)/[EPA + DHA]) no plasma do cordão umbilical e os escores de sintomas de TDAH subclínicos durante a infância. Demonstraram que os escores de sintomas de TDAH aumentaram cerca de 13% por cada unidade de proporção n-6:n-3 aos 7 anos de idade, embora essa associação não tenha sido observada aos 4 anos de idade. A abordagem longitudinal deste estudo permitiu demonstrar que uma maior proporção de n-6, que é potencialmente inflamatório, em relação ao n-3 no pré-natal precedeu os sintomas de TDAH durante a infância. Tal estudo deixa claro que não somente a composição de EPA e DHA pode influenciar positivamente no TDAH, mas também a relação

com outros ácidos graxos, como o n-6. Isso também foi demonstrado por Parletta et al.³² e Hawkey e Nigg³³.

A relação entre esses dois ácidos graxos em atuarem de forma sinérgica ou não, se deve ao fato de ambos terem funções fisiológicas distintas, enquanto o n-3 modula a síntese, transporte e liberação de neurotransmissores, o n-6 está envolvido na ativação e recepção de sinais celulares e inflamação. Assim, quando a ingestão de n-6 é maior que a n-3, o primeiro substitui o último na membrana do neurônio, alterando sua função e promovendo um estado pró-inflamatório⁸. Isso poderá explicar o aparecimento precoce de sintomas de TDAH em crianças com baixa ingestão desses ácidos graxos, bem como uma baixa ingestão também por parte das mães. Porém, não é o foco do presente estudo estudar a relação conjunta desses dois ácidos sobre o TDAH, mas apenas o n-3 sozinho.

Desta forma, é importante ressaltar que a suplementação deve ser prescrita por profissionais de saúde capacitados, incluindo os nutricionistas, que devem aconselhar os pacientes e suas famílias a tentar encontrar as fontes mais puras de suplementos de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA's) disponíveis, garantindo que a preparação contenha EPA, DHA e também vitamina E (adicionada para evitar a oxidação dos ácidos graxos da formulação)^{34,35}.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a suplementação de ácido graxo n-3, EPA e DHA, pode contribuir de maneira positiva para a diminuição dos sintomas do TDAH em crianças com idade de 0 a 12 anos, podendo atuar no neurodesenvolvimento infantil a curto e a longo prazo. No entanto, a sua ação pode ser influenciada por alguns fatores, como por exemplo, a dose diária do nutriente, o consumo de alimentos fontes, os seus níveis sanguíneos e a relação de EPA e DHA na fórmula dos suplementos.

Ademais, são necessários mais estudos, sobretudo ensaios clínicos, para elucidar os possíveis efeitos benéficos adicionais dessa suplementação nesse transtorno, tendo em vista que poucas pesquisas foram realizadas e desta forma ainda não podem refletir a realidade de um resultado conclusivo.

Contribuição dos Autores

FMSM: elaboração de todas as etapas de construção do artigo, revisão bibliográfica, definição da metodologia, pesquisa e interpretação dos resultados, discussão dos resultados e conclusão.

JCAN: revisão bibliográfica, definição da metodologia, coleta e tratamento dos resultados, assim como na discussão.

RCAGF: orientações e correções de todas as etapas realizadas pelo 1º Autor.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Healy-Stoffel M, Levan T B. N-3 (Omega-3) fatty acids: effects on brain dopamine systems and potential role in the etiology and treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2018; 17(3): 216-232. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563911/pdf/nihms-1034069.pdf>.

2. Innes JK, Calder PC. Marine omega-3 (N-3) fatty acids for cardiovascular health: an update for 2020. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(4): 1362. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072971/pdf/ijms-21-01362.pdf>.
3. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2751. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551151/pdf/nutrients-12-02751.pdf>.
4. Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C, Drago F, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014; 2014: 1-16. (DOI: 10.1155/2014/313570).
5. Watanabe, Y., & Tatsuno, I. Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2020; 27(3): 183-198. (DOI: 10.5551/jat.50658).
6. Calder, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*. 2017; 45(5): 1105-1115. (DOI: 10.1042/BST20160474).
7. Yang, J., Fernández-Galilea, M., Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Pérez-Chávez, A., Martínez, J. A, et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients*. 2019; 11(4): 872.
8. Decoeur F, Benmamar-Badel A, Leyrolle Q, Persillet M, Layé S, Nadjar A. Dietary N-3 PUFA deficiency affects sleep-wake activity in basal condition and in response to an inflammatory challenge in mice. *Brain, behavior, and immunity*, 2020; 85: 162-169. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088915911930162X?via%3Dihub>.
9. Talukdar T, Zamroziewicz MK, Zwilling CE, Barbey AQ. Nutrient biomarkers shape individual differences in functional brain connectivity: Evidence from omega-3 PUFAs. *Human brain mapping*. 2019; 40(6): 1887-1897. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6865610/pdf/HBM-40-1887.pdf>.
10. Fuentes-Albero M, Martínez-Martínez MI, Cauli O. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Intake in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Brain sciences*. 2019; 9(5): 120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562756/pdf/brainsci-09-00120.pdf>.
11. Montagna, A, Karolis V , Bataille D, Counsell S, Rutherford M, Arulkumaran S, et al. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm. *PloS one*. 2020; 15(3): 1-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053718/pdf/pone.0224343.pdf>.
12. Goulardins JB, Nascimento RO, Aquino FOA, Mendes LO, Casella EB, Hasue RH, et al. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno do Desenvolvimento da Coordenação: uma discussão das bases neurais. *Revista Neurociências*. 2015; 23(4): 617-624. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/7991/5528>.
13. Schmidek HCMV, Gomes JC, Santos PL , Carvalho AMP, Pedrão LJ, Corradi-Webster CM, et al. Dependência de internet e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH): revisão integrativa. *J. bras.psiq.* 2018; 67(2): 126-134. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/qz7Cx3WqW9W8dvBWPZHxnsS/?format=pdf&lang=pt>.
14. Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2021; 13(1): 249. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830868/pdf/nutrients-13-00249.pdf>.
15. Rosa Neto F, Goulardins JB, Rigoli D, Piek JP, Oliveira JÁ. Motor development of children with attention déficit hyperactivity disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2015; 37(3): 228-234. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/SNfs6Yzbx5qK4MJ7Gwsmbbr/?format=pdf&lang=en>.
16. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020; 395(10222): 450-462. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880081/pdf/nihms-1665084.pdf>.

17. Díaz A, Jiménez JE, Rodríguez C, Afonso M, Artiles C. Consideraciones de los estudios de prevalencia del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH). *Revista de Psicología Y Educación*. 2013; 8(2): 155–170. Disponível em: <http://www.revistadepsicologiayeducacion.es/pdf/96.pdf>.
18. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 8(1): 102-106. Disponível em: https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/1679-4508-eins-S1679-45082010000100102/1679-4508-eins-S1679-45082010000100102-pt.pdf?x56956.
19. Polit DF, Beck CT. *Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática da enfermagem*. 5. ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 2011.
20. 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 Paediatrica*. 2010; 99(10): 1540-1549. (DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01871.x.).
21. Hariri M, Djazayery A, Djalali M, Saedisomeolia A, Rahimi A, Abdolahian E, et al. Effect of n-3 supplementation on hyperactivity, oxidative stress and inflammatory mediators in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Malaysian journal of nutrition*. 2012; 18(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24568073/>.
22. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RY, Howe PRC, et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2012; 28(6): 670-677. (DOI: 10.1016/j.nut.2011.12.009).
23. 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. *European child & adolescent psychiatry*. 2018; 27(3): 377-384. (DOI: 10.1007/s00787-017-1058-z).
24. Widenhorn-Müller K, Schwandac S, Scholza E, Spitzera M, Bode H, et al. Effect of supplementation with long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014; 91(1-2): 49-60. (DOI: 10.1016/j.plefa.2014.04.004).
25. Mohammadzadeh S, Baghi N, Yousefi, F, Yousefzamani B. Effect of omega-3 plus methylphenidate as an alternative therapy to reduce attention deficit-hyperactivity disorder in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2019; 62(9): 360. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753311/pdf/kjp-2018-06982.pdf>.
26. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Diepen RMV, Weusten JMH, Demmelmair H. Reduced symptoms of inattention after dietary omega-3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(10): 2298. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp201573.pdf>.
27. Mcnamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(4): 1060-1067. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844685/pdf/ajcn9141060.pdf>.
28. Mcnamara RK, Jandacek R, Tso P, Weber W, Chu W, Strakowski SM, et al. Low docosahexaenoic acid status is associated with reduced indices in cortical integrity in the anterior cingulate of healthy male children: a 1H MRS Study. *Nutritional neuroscience*. 2013; 16(4): 183-190. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101902/pdf/nihms581353.pdf>.
29. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Satyanarayanan SK, Yang HT, Chiang YJ, et al. High-dose eicosapentaenoic acid (EPA) improves attention and vigilance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and low endogenous EPA levels. *Translational psychiatry*. 2019; 9(1): 1-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0633-0.pdf>.
30. Milte, CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC. Increased erythrocyte eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are associated with improved attention and behavior in children with ADHD in a randomized controlled three-way crossover trial. *Journal of attention disorders*. 2015; 19(11): 954-964. (DOI: 10.1177/1087054713510562).

31. López-Vicente M, Fitó NR, Vilor-Tejedor N, Garcia-Esteban R, Fernandez-Barres S, Dadvand P, et al. Prenatal Omega-6: Omega-3 Ratio and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Symptoms. *The Journal of pediatrics*. 2019; 209: 204-211. (DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.02.022).
32. 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; 11(5): 1-16. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0156432&type=printable>.
33. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical psychology review*. 2014; 34(6): 496-505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321799/pdf/nihms-660144.pdf>.
34. Gumprich E, Rockway S. Can ω -3 fatty acids and tocotrienol-rich vitamin E reduce symptoms of neurodevelopmental disorders?. *Nutrition*. 2014; 30(7-8): 733-738. (DOI: 10.1016/j.nut.2013.11.001).
35. Banaschewski T, Belsham B, Bloch MH, Ferrin M, Johnson M, Kustow J, et al. Supplementation with polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutrition and health*. 2018; 24(4): 279-284. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0260106018772170>.