

INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NA MELHORA DA SINTOMATOLOGIA DO TDAH EM ADULTOS

NUTRITIONAL INTERVENTIONS FOR IMPROVING SYMPTOMATOLOGY ON ADULTS ADHD

INTERVENCIONES NUTRICIONALES EN LA MEJORA DE LA SINTOMATOLOGIA DEL TDAH EN ADULTOS

Débora Fernandes Diniz¹
Cleber Calixto Deberaldini²
Débora Rocha Afonso Silva³

RESUMO: O TDAH afeta cerca de 5% da população adulta sendo manifestado através de distúrbios emocionais, quadros de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade, resultando em prejuízos sociais, acadêmicos e profissionais. A nutrição vem sendo estudada como mecanismo para melhor gerenciamento dos sintomas do TDAH devido a ineficácia, a inacessibilidade ao tratamento tradicional e a seus efeitos a curto e longo prazo. A presente revisão teve por objetivo analisar intervenções nutricionais e identificar a eficácia da suplementação de vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos essenciais, na melhora dos sintomas do TDAH em adultos. Para tal, a busca consistiu por ensaios clínicos publicados nos últimos dez anos (2012-2022), realizados em adultos (≥ 19 anos) e que tratem de alguma intervenção nutricional (nutrientes, fitonutrientes, nootrópicos, minerais, vitaminas, entre outras). A busca foi estruturada nas bases de dado Medline (PubMed) e Cochrane, totalizando 780 artigos analisados e treze selecionados. Os resultados apontam efeitos potencialmente benéficos no tratamento da sintomatologia do TDHA para: ômega-3, sal de magnésio L-treonato, triptofano, vitaminas do complexo B e vitamina D. Fatores limitantes nos estudos analisados foram: número amostral de pacientes pequeno, diferenças nas características da amostra e heterogeneidade metodológica entre os estudos. Apesar dos resultados observados serem relevantes e promissores, mais pesquisas são necessárias para avaliar sua confiabilidade.

3740

Palavras-chave: Intervenção nutricional. Nutrientes. TDAH.

¹Graduada em nutrição. Universidade Santa Úrsula-USU.

²Graduado em nutrição. Universidade Santa Úrsula-USU.

³Doutora em Microbiologia e Imunologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Universidade Santa Úrsula-USU.

ABSTRACT: ADHD affects approximately 5% of the adult population and is characterized by emotional disturbances, inattention and/or hyperactivity, and impulsivity, leading to social, academic, and professional impairments. Nutrition has been studied as a mechanism for better management of ADHD symptoms due to the ineffectiveness and inaccessibility of traditional treatment and its short and long-term effects. This review aimed to analyze nutritional interventions and identify the effectiveness of supplementation with vitamins, minerals, amino acids, and essential fatty acids in improving ADHD symptoms in adults. The search included clinical trials published in the last ten years (2012-2022), conducted in adults (≥ 19 years old), and addressing some form of nutritional intervention (nutrients, phytonutrients, nootropics, minerals, vitamins, among others). The search was conducted in the Medline (PubMed) and Cochrane databases, resulting in 780 articles analyzed and thirteen selected. The results suggest potentially beneficial effects in treating ADHD symptoms for omega-3, magnesium L-threonate, tryptophan, B-complex vitamins, and vitamin D. Limiting factors in the analyzed studies were: small sample sizes, differences in sample characteristics and methodological heterogeneity among the studies. Despite the relevant and promising results observed, further research is needed to evaluate their reliability.

Keywords: Nutritional intervention. Nutrients. ADHD.

RESUMEN: El TDAH afecta aproximadamente al 5% de la población adulta, manifestándose a través de trastornos emocionales, falta de atención y/o hiperactividad e impulsividad, lo que resulta en perjuicios sociales, académicos y laborales. La nutrición ha sido estudiada como un mecanismo para mejorar el manejo de los síntomas del TDAH debido a la ineficacia, la falta de acceso al tratamiento tradicional y sus efectos a corto y largo plazo. Esta revisión tuvo como objetivo analizar intervenciones nutricionales e identificar la eficacia de la suplementación de vitaminas, minerales, aminoácidos y ácidos grasos esenciales en la mejora de los síntomas del TDAH en adultos. Para ello, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos publicados en la última década (2012-2022), realizados en adultos (≥ 19 años) y que involucren alguna intervención nutricional (nutrientes, fitonutrientes, nootrópicos, minerales, vitaminas, entre otros). La búsqueda se estructuró en las bases de datos de Medline (PubMed) y Cochrane, analizando un total de 780 artículos y seleccionando trece. Los resultados señalan efectos potencialmente beneficiosos en el tratamiento de la sintomatología del TDAH para el omega-3, el sal de magnesio L-treonato, el triptófano, las vitaminas del complejo B y la vitamina D. Los estudios analizados presentaron limitaciones en términos de tamaño de muestra, diferencias en las características de la muestra y heterogeneidad metodológica entre los estudios. A pesar de que los resultados observados son relevantes y prometedores, se requiere más investigación para evaluar su confiabilidad.

3741

Palabras clave: Intervención nutricional. Nutrientes. TDAH.

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido por um quadro de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade fora dos limites normais e persistente por seis meses ou mais. Na Classificação Internacional de Doenças (CID-11) está inserido no grupo 06 que elenca os transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento e no subgrupo das desordens do neurodesenvolvimento. O CID-11 relacionado a este transtorno é o código 605A (WHO, 2022), podendo ser de três tipos: apresentação combinada (6A05.2), apresentação predominantemente hiperativa-impulsiva (6A05.1) ou apresentação predominantemente desatenta (6A05.0). No entanto, sua etiologia ainda não foi definida. Estudos demonstram estar relacionadas a causas multifatoriais resultantes da interação de fatores ambientais e genéticos (KIRKLAND *et al.*, 2020).

Além disso, estudos têm mostrado que níveis de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade acima dos limites geram prejuízos significativos à vida do indivíduo em suas esferas acadêmica, profissional ou social (WHO, 2022).

Dentre os transtornos mentais, este é considerado um dos mais incidentes na população adulta, acometendo cerca de 5% desta faixa etária. Neste cenário, o papel da nutrição no tratamento cresceu significativamente pelos seguintes motivos: ineficácia e inacessibilidade ao tratamento tradicional e seus efeitos colaterais a curto e longo prazo (KESSLER *et al.*, 2006).

A atual teoria científica postula que o TDAH está associado a uma disfunção na transmissão de dopamina em regiões específicas do cérebro onde há uma ampla expressão de receptores dopaminérgicos (SOUZA *et al.*, 2015). Imagens de ressonância magnética indicam que existem alterações em algumas regiões cerebrais relacionadas à manifestação dos sintomas do TDAH. Estas regiões incluem o lobo frontal, o lobo parietal e as áreas da região subcortical conhecidas como gânglios da base e estrutura límbica, a qual é composta pelo núcleo acumbens, amígdala e hipocampo (RUBIA *et al.*, 2014).

Os tratamentos medicamentosos tradicionais costumam apresentar maior eficácia em crianças quando comparados aos adultos. Além disso, os efeitos desejáveis da medicação são diminuídos na população adulta devido a fatores fisiológicos e a diminuição da resposta medicamentosa em virtude das comorbidades associadas ao avançar da idade (NIGG, 2011).

Uma outra questão preocupante está relacionada aos efeitos de longo prazo ocasionados pelo uso continuado das medicações. Este pode causar dependência química e/ou psíquica, redução da estatura, efeitos cardiovasculares, convulsões, espasmos, e, por fim, morte (ITABORAHY; ORTEGA, 2013). Podem surgir também, a curto prazo, sintomas como diminuição de apetite, insônia, dor abdominal, cefaleia, propensão ao choro, tiques, tonteiras e náuseas (ITABORAHY; ORTEGA, 2013).

Tal fator reflete na relação entre o custo/benefício desta abordagem uma vez que a melhora dos sintomas do TDAH em adultos sob tratamento medicamentoso pode ser não significativa ou inconclusiva. A acessibilidade limitada à psicoterapia e relatos de resultados desapontadores a

médio e longo prazo fazem surgir uma crescente procura por tratamentos alternativos, e um grande interesse em relação aos efeitos dietoterápicos e intervenções nutricionais no tratamento dos sintomas de TDAH (NIGG, 2011).

Há um crescente interesse acerca do papel dos nutrientes no tratamento do TDAH e de estudos que associam os níveis de nutrientes com os sintomas da doença. Contudo, há poucas pesquisas disponíveis na literatura que investiguem a relação entre os níveis de alguns nutrientes em indivíduos com transtorno e sua resposta ao tratamento. Neste sentido, pesquisas acerca dos biomarcadores nutricionais buscam elucidar aqueles relevantes no contexto do transtorno. Estas substâncias estão associadas ao estado nutricional do indivíduo e podem ser objetivamente medidas através de amostras biológicas como, por exemplo, as frações sanguíneas (PICÓ *et al.*, 2019). São exemplos de biomarcadores do estado nutricional: ferro (hemoglobina e ferritina), zinco, selênio, cobre, vitamina D, ômega-3 dos tipos EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosaheptaenoico), entre outros (PICÓ *et al.*, 2019).

Diversos nutrientes como ferro, zinco, ômega-3, triptofano, magnésio e vitamina D têm sido estudados em relação ao TDAH (RUCKLIDGE; *et al.*, 2014a; RUCKLIDGE; *et al.*, 2014b; LUNDBERGH *et al.*, 2022; METTE *et al.*, 2013; ZIMMERMANN *et al.*, 2012; GRABEMANN *et al.*, 2013; SURMAN *et al.*, 2021). A deficiência de ferro e zinco pode afetar a síntese de dopamina, um neurotransmissor relevante no TDAH. O ômega-3, especialmente DHA, demonstra atuar na melhora da atenção e impulsividade (LUNDBERGH *et al.*, 2022). Baixos níveis de triptofano e a consequente influência nos níveis reduzidos de serotonina podem contribuir para comportamentos impulsivos e agressivos (METTE *et al.*, 2013; ZIMMERMANN *et al.*, 2012). E em relação a vitamina D, estudos tem demonstrado sua associação com aspectos neurocognitivos e comportamentais (RUCKLIDGE; *et al.*, 2014a) (RUCKLIDGE; *et al.*, 2014b). Entretanto, a relação entre nutrientes e TDAH é complexa e requer mais estudos.

3743

Portanto, intervenções nutricionais se mostram uma opção viável para obter melhores respostas ao tratamento. Isto está relacionado ao fato de possibilitarem um melhor funcionamento mitocondrial favorecendo a correção de problemas metabólicos, melhora da função gastrointestinal, bem como atuarem como fatores chaves para diversas reações metabólicas (RUCKLIDGE *et al.*, 2014a).

Diante de todo exposto podemos verificar que pesquisas demonstram resultados preliminares positivos nos tratamentos que consideraram todas as deficiências nutricionais, e, com isso, melhora dos sintomas associados ao transtorno. Deste modo, uma abordagem nutricional poderia oferecer uma alternativa viável e segura para o tratamento do TDAH e seus sintomas associados (RUCKLIDGE *et al.*, 2011).

Este estudo tem como objetivo analisar diferentes intervenções nutricionais, bem como identificar a eficácia da suplementação de vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos essenciais, no tratamento de adultos diagnosticados com TDAH.

MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi desenvolvida a partir do levantamento de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) pelo repositório PUBMED e COCHRANE.

A busca foi realizada na língua inglesa e as palavras chaves utilizadas foram: *attention-deficit, ADHD, nutrition, diet, vitamin, mineral, magnesium, iron, zinc, omega-3, vitamin d, tryptophan, adult, adults*. Entre as palavras chaves foi utilizado o operador booleano 'AND' ou 'OR'.

Assim, foram realizadas nove buscas na base de dados MEDLINE (PUBMED) como mostrado na figura 1. Nas buscas 1 e 2, foi utilizado o filtro utilizado dos últimos dez anos de publicação. Já nas buscas 3 a 9 os filtros utilizados foram: últimos dez anos de publicação, idade maior de 19 anos e tipo de artigo ensaio clínico (figura 1).

Na base de dados COCHRANE foram realizadas sete pesquisas, correspondentes às buscas de números 3 a 9 da base de dados MEDLINE (PUBMED). Deste modo, os resultados da base de dados COCHRANE foram as buscas 3 a 9 conforme a figura 2. Para todas as análises, os filtros utilizados foram: últimos dez anos de publicação e tipo de artigo ensaio clínico. A base de dados COCHRANE não possui o filtro de idade, impossibilitando a eliminação de estudos com este critério (figura 2).

Os critérios de seleção estabelecidos foram: tratar de intervenção/exposição acerca de estratégias nutricionais envolvendo nutrientes, fitonutrientes, nootrópicos, minerais, vitaminas, entre outros; abranger a população adulta (maior de 19 anos) e tratar de ensaios clínicos publicados nos últimos dez anos.

3744

Os critérios de exclusão foram: não tratar de pacientes com TDAH; nenhuma intervenção nutricional na exposição, incluindo estudos que abordassem tratamentos com medicamentos; realizados com crianças e/ou adolescentes; realizados em animais; estudos de revisão; estudos não disponíveis na íntegra; estudos em duplicidade seja dos artigos selecionados ou excluídos e publicações de registros de ensaios clínicos (figura 3).

A análise dos resultados de busca compreendeu leitura do título, resumo, e, quando necessário, de partes dos artigos com o intuito de dirimir eventuais lacunas ou dúvidas.

A partir das buscas encontrou-se 305 artigos na base de dados MEDLINE (PUBMED), dos quais foram selecionados nove artigos. Já na base de dados COCHRANE foram encontrados 475 artigos, e destes foram selecionados quatro artigos.

Neste sentido, foram analisados um total de 780 artigos. Destes, 296 artigos foram excluídos da base da MEDLINE (PUBMED) e 471 artigos da base da COCHRANE, totalizando 767 artigos excluídos segundo os critérios utilizados nesta pesquisa (figura 3 e figura 4).

Ao total foram selecionados treze artigos utilizando os critérios acima descritos.

Figura 1. Fluxograma das buscas realizadas na base de dados Medline (PubMed).

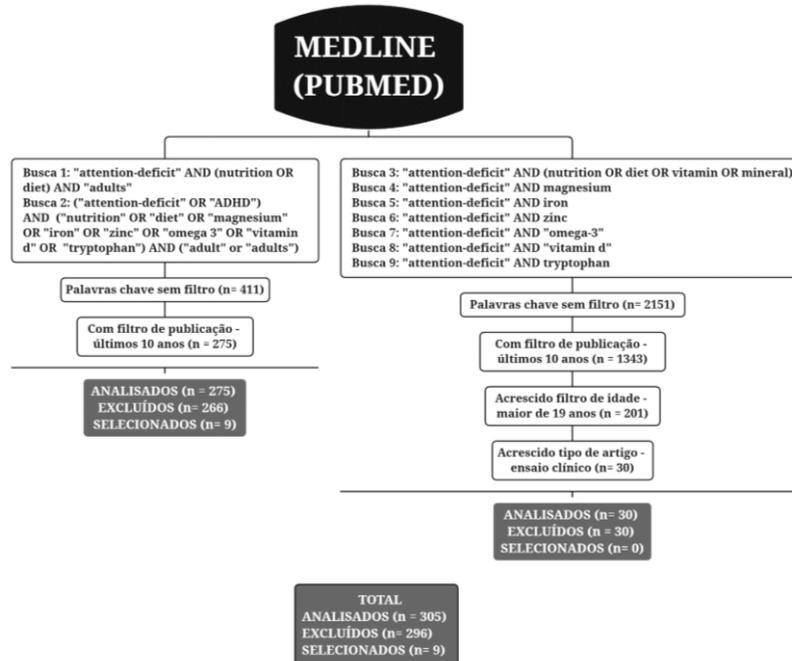


Figura 2. Fluxograma das buscas realizadas na base de dados Cochrane.

3745

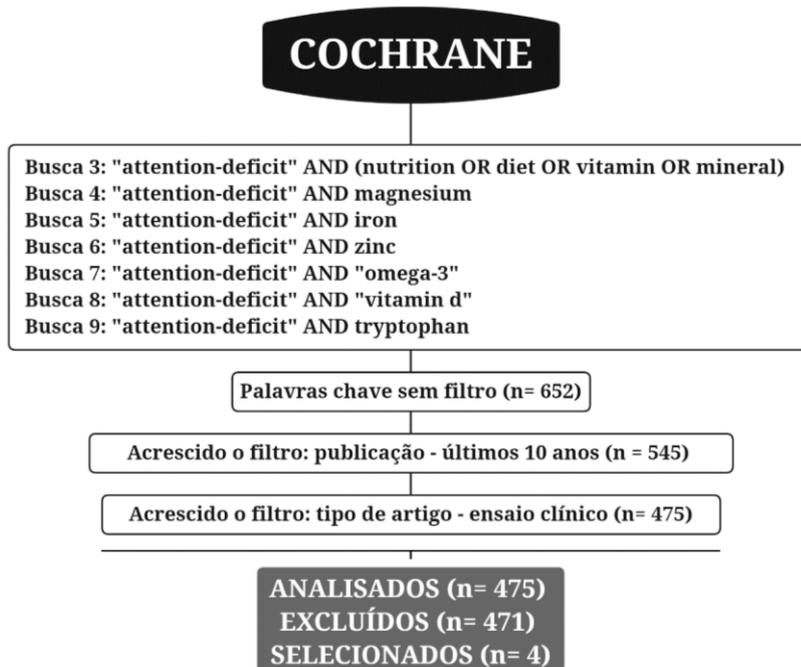


Figura 3. Fluxograma dos critérios de exclusão nas bases de dados MEDLINE (PUBMED) e COCHRANE.

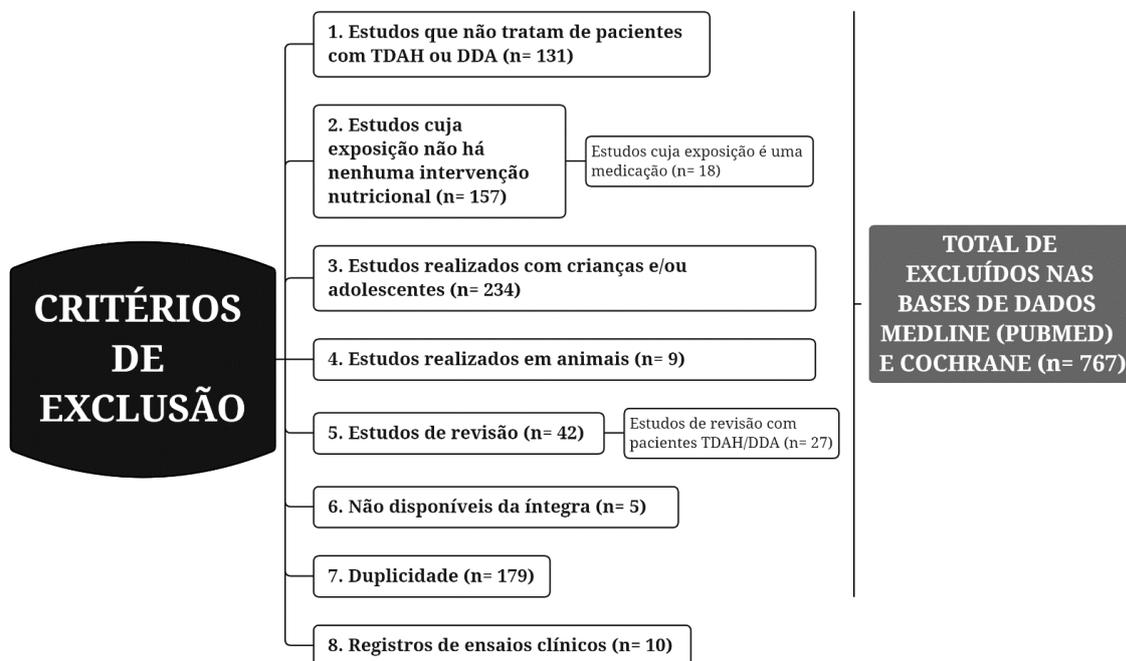
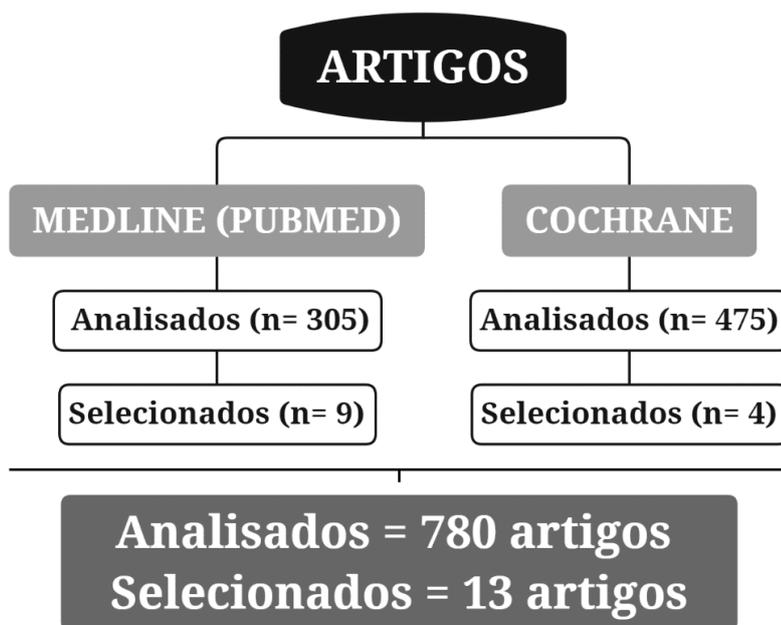


Figura 4. Fluxograma do total de artigos analisados.

3746



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise de 780 artigos foram excluídos 767 e selecionados ao total treze artigos. Destes, nove artigos pertencentes à base de dados Medline (PubMed) e quatro artigos à base de dados Cochrane.

Um estudo de meta-análise sugere que dieta e nutrição possuem um importante papel na patogenia do TDAH, exercendo inclusive função potencialmente preventiva. Uma outra meta-análise (ROY *et al.*, 2021), levanta a discussão acerca da dieta de exclusão *Few Food Diet* (FFD). Também conhecida como Dieta Oligo Antigênica, estabelece que são permitidos apenas alimentos que dificilmente possam causar alergias. O estudo sugere que essa abordagem dietoterápica pode oferecer uma oportunidade de inovação no tratamento do TDAH ROY *et al.*, 2021).

Cinco estudos mostraram resultados positivos na estratégia nutricional de suplementação com fórmulas de amplo espectro como mostrado nos quadros 1 e 2 (RUCKLIDGE *et al.*, 2011; RUCKLIDGE *et al.*, 2014a; RUCKLIDGE *et al.*, 2014b; RUCKLIDGE *et al.*, 2017; RUCKLIDGE *et al.*, 2019).

Segundo Rucklidge, Harrison e Johnstone (2011), a suplementação com fórmula de micronutrientes resultou em melhora na memória verbal de pessoas com TDAH. Além disso, foram evidenciadas melhorias neurocognitivas e psiquiátricas ao longo do estudo (RUCKLIDGE *et al.*, 2011).

Como observado no quadro 1, no estudo de Rucklidge *et al.* (2014a), a suplementação com a fórmula gerou resultados positivos no tratamento sobretudo com relação ao folato, ferro e vitamina D. O objetivo foi verificar a eficácia da suplementação acima das recomendações em adultos com TDAH por oito semanas. Os autores supõem que os benefícios se devem à influência destas substâncias na regulação do humor (RUCKLIDGE *et al.*, 2014a).

Outro estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores, porém com maior número de participantes, também mostrou resultados positivos com a suplementação da mesma fórmula. Houve melhora na atenção, impulsividade/hiperatividade quando comparado ao grupo placebo (RUCKLIDGE *et al.*, 2014b). Um ano após o término, 72 dos 80 participantes foram contactados via entrevista direta para realizar um acompanhamento dos desdobramentos dos resultados. Constatou-se que os participantes que mantiveram o uso da fórmula de micronutrientes de base ampla não apresentaram declínio na sintomatologia do TDAH. Entretanto, os participantes que descontinuaram o tratamento e/ou mudaram para uma intervenção medicamentosa apresentaram piora dos sintomas (RUCKLIDGE *et al.*, 2017).

O estudo subsequente investigou a segurança e eficácia de duas fórmulas de micronutrientes administradas em doses superiores às recomendadas. Além da boa tolerância ao tratamento, constatou-se que houve melhoras significativas em todas as medidas avaliativas de regulação do humor e sintomas correlatos ao TDAH (RUCKLIDGE *et al.*, 2019).

A suplementação nos estudos anteriores mostraram níveis sanguíneos de vitamina B12 acima dos valores de referência (RUCKLIDGE *et al.*, 2014a; RUCKLIDGE *et al.*, 2014b). Apesar de o autor não identificar nenhum efeito adverso, tal fato chama a atenção ao cuidado necessário no uso indiscriminado de fórmulas de amplo espectro. Esta mesma pesquisa identificou a ferritina basal em níveis mais altos como preditor de melhor resposta à intervenção para o tratamento dos sintomas do TDAH (RUCKLIDGE; *et al.*, 2014a). Esta relação não foi encontrada entre o zinco e o ferro, não compreendendo-se ainda o motivo desta associação. Há hipóteses de que a inflamação pode contribuir para o agravamento dos sintomas. Uma vez que a ferritina alta é um marcador que pode indicar inflamação, a melhora na nutrição do indivíduo pode vir a melhorar este quadro.

Outra análise acerca da interação fármaco-nutriente demonstrou que houve uma redução da eficácia do medicamento comumente utilizado para tratar estes pacientes quando utilizada suplementação de 15 mg de metilfolato (vitamina B9) por doze semanas (SURMAN *et al.*, 2019). Assim, a suplementação desta vitamina, além de não trazer nenhum efeito benéfico, foi também capaz de mitigar os efeitos do medicamento.

O estudo de Surman e colaboradores (2021) investigou a eficácia da suplementação de magnésio L-treonato em adultos com TDAH. Durante doze semanas, indivíduos entre 18 e 55 anos receberam a suplementação e passaram por exames vitais, neuropsicológicos e sanguíneos. Resultados mostraram redução nos níveis de magnésio em 27%, estabilidade em 9% e aumento em 64% dos participantes. 47% responderam positivamente ao tratamento. A pesquisa evidencia a importância do magnésio em reações metabólicas e sua relação com distúrbios cognitivos, apesar do tamanho amostral limitado, os achados foram estatisticamente relevantes.

3748

Diante dos resultados obtidos, a suplementação de sal de magnésio L-treonato demonstrou ser eficiente e bem tolerada no tratamento dos sintomas do TDAH e funções cognitivas associadas. Isto por ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, permitindo que o magnésio exerça seus efeitos benéficos diretamente no sistema nervoso central. No entanto, é importante considerar que estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados e explorar ainda mais os mecanismos de ação do magnésio no contexto do TDAH.

Outros estudos analisaram os efeitos da depleção aguda do triptofano, e a consequente redução na síntese do receptor de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central, nos sintomas do TDAH (METTE *et al.*, 2013; GRABEMANN *et al.*, 2013; ZIMMERMANN *et al.*, 2012). Tais efeitos foram examinados em relação à habilidade do indivíduo com TDAH de diferenciar corretamente entre estímulos desejados e indesejados, bem como à capacidade de manter atenção sustentada. Estes três estudos aplicaram em sua metodologia dois dias de intervenção com sete dias de intervalo entre eles. Nos dias de testes foi ingerido um tipo de bebida em cada, sendo uma bebida de aminoácidos sem triptofano e outra balanceada em perfil de aminoácidos. Havia semelhança entre eles também em relação ao número e sexo masculino dos participantes.

Conforme demonstrado no quadro 1, os resultados evidenciaram que sob condições de ausência de triptofano, indivíduos portadores de TDAH tiveram um número maior de omissões

e um tempo menor de reação. Isto se traduz em problemas associados à impulsividade e dificuldade de manutenção da atenção sustentada (METTE *et al.*, 2013).

Por outro lado, observa-se no quadro 2, que a depleção aguda de triptofano demonstrou não ter influência sobre a capacidade do indivíduo com TDAH de gerenciar informações não-verbais que fazem parte da prosódia afetiva (GRABEMANN *et al.*, 2013). Contudo, houve uma maior dificuldade do grupo de homens com TDAH no gerenciamento das informações não-verbais quando comparados ao grupo controle. O autor sugere que isto pode estar associado aos problemas de atenção e impulsividade.

O estudo subsequente (quadro 1), avaliou como a depleção temporária de triptofano pode afetar os níveis de agressividade. Seus resultados demonstraram que sob condição de depleção temporária de triptofano, participantes com TDAH mostraram menor nível de agressão reativa, o que demonstrou que a impulsividade se correlacionou negativamente com o efeito da ausência de triptofano (ZIMMERMANN *et al.*, 2012).

Além de observar os níveis deste nutriente, é importante analisar algumas vitaminas que são essenciais no processo de conversão do triptofano em serotonina, são elas: a niacina (B₃), a piridoxina (B₆), a ácido fólico (B₉) e a cobalamina (B₁₂). Outro micronutriente que também apresenta relevante função neuronal, é a tiamina (B₁), que atua na manutenção e transmissão de impulsos nervosos (FARIA, 2010).

Apesar dos avanços, o impacto da molécula precursora de serotonina, o triptofano, não está claro. A maioria dos estudos conduzidos com essa temática tiveram foco na agressividade reativa, e não investigaram os sintomas centrais do TDAH (desatenção, impulsividade e hiperatividade) como medidas de resultados primários. Embora a narrativa das intervenções indique que o triptofano pode impactar na agressão reativa, mais pesquisas são necessárias com foco no efeito da modulação do triptofano nos sintomas centrais do TDAH (DINU *et al.*, 2022; METTE *et al.*, 2013; ZIMMERMANN *et al.*, 2012).

3749

A literatura associa a patologia a menores níveis de ômega-3 e proporção maior de ácidos graxos ω -6/ ω -3. Os resultados desta revisão corroboram estas suposições, mostrando benefícios da ingestão de ômega-3 na melhora dos sintomas gerados pelo TDAH (LUNDBERGH *et al.*, 2022; GOW *et al.*, 2018). Isto se dá através do aumento da atividade neuronal em áreas cerebrais afetadas pelo transtorno relacionadas à funções cognitivas complexas (GOW *et al.*, 2018).

Como esperado, também foi identificado um aumento da concentração sanguínea de ômega-3 e redução de ômega-6 (LUNDBERGH *et al.*, 2022). Neste sentido, além da suplementação com EPA/DHA, estratégias nutricionais com intuito de aumentar níveis de HDL (high-density lipoprotein) e reduzir níveis de LDL (low density lipoproteins), contribuiriam para melhora dos sintomas. Entretanto, o número reduzido de apenas dois estudos com durações curtas e apenas 25 e 50 participantes cada (LUNDBERGH *et al.*, 2022; GOW *et al.*, 2018) implica na necessidade de mais investigações a respeito. A duração da intervenção também deve ser observada, pois um estudo anterior, realizado com crianças e adolescentes até 18 anos, aponta que a suplementação com ω -3 DHA mostra efeitos benéficos após três meses (RODRÍGUEZ *et al.*, 2019).

Em relação a outros nutrientes, um dos estudos (quadro 1) constatou que a piora nos sintomas da depressão possui relação com altos níveis de ferro e baixos níveis de vitamina D e cobre (RUCKLIDGE *et al.*, 2014a). Nesta pesquisa, estes resultados foram obtidos mediante estratégia nutricional de suplementação de micronutrientes acima das recomendações dietéticas. Ao final das oito semanas, houve uma regularização dos níveis de vitamina D, ferro e cobre relacionada a uma melhora dos sintomas da depressão. Por outro lado, níveis elevados de cobre se relacionam aos sintomas de alterações do humor, ansiedade, comportamento antissocial, menor absorção de minerais e aumento de danos oxidativos induzidos por radicais livres GAETKE *et al.*, 2014).

Um estudo semelhante também encontrou melhoras nos sintomas de depressão a partir de suplementação com fórmula similar de vitaminas e minerais (quadro 1). Estes achados destacam-se visto que a incidência de sintomas depressivos é comum em indivíduos adultos com TDAH (RUCKLIDGE *et al.*, 2014b).

Em estudo de acompanhamento (RUCKLIDGE *et al.*, 2017) feito um ano após o término do estudo original (RUCKLIDGE *et al.*, 2014b), 72 dos 80 participantes foram contactados e avaliados por entrevista direta. Constatou-se que aqueles que optaram pela continuidade do tratamento com micronutrientes não apresentaram declínio nos sintomas do TDAH. No entanto, a descontinuação ou mudança para tratamento medicamentoso resultou em aumento desses mesmos sintomas. Tais resultados alinham-se à corrente que sustenta a hipótese de que o alto nível de vitamina D associa-se a melhora física e mental do indivíduo, tendo inclusive efeito positivo no alívio dos sintomas depressivos.

3750

Além disso, outro grupo de pesquisadores avaliou através de imagens os efeitos de corantes artificiais alimentares nos sintomas do TDAH. Os resultados demonstraram piora nos sintomas gerais relacionados ao transtorno tais como desatenção, hiperatividade, ansiedade e hipervigilância (KIRKLAND *et al.*, 2020). Estudos recentes apontam predileção por padrões alimentares menos saudáveis em pessoas com TDAH. Isto se dá pela maior propensão a realizar escolhas alimentares ruins quando em estados excitatórios como fome, fadiga ou presença do alimento atrativo devido ao comportamento mais impulsivo (HERSHKO *et al.*, 2022). Tal fator demanda atenção na elaboração da estratégia nutricional uma vez que o consumo de alimentos processados e/ou contendo corantes artificiais correlaciona-se positivamente com a intensidade dos sintomas do TDAH (AKIN *et al.*, 2022). Apesar desses estudos não terem analisado exclusivamente a parcela da população adulta, a carência de pesquisas com este público demanda a consideração destes dados.

Diante do contexto exposto, pode-se questionar os mecanismos pelos quais os nutrientes melhorariam as funções cerebrais. Algumas teorias têm sido propostas com o objetivo de explicar estas razões, são elas: (a) os micronutrientes atuam otimizando a produção de neurotransmissores que são responsáveis por transmitir sinais de comunicação entre os neurônios (KAPLAN *et al.*, 2007); (b) os micronutrientes podem aumentar a disponibilidade de dopamina (SOUZA *et al.*, 2015); (c) os micronutrientes corrigem deficiências comuns encontradas nas dietas ocidentais ao fornecer os elementos necessários para um funcionamento adequado do cérebro (HOWARD *et*

al., 2011); (d) os micronutrientes melhoram a produção de adenosina trifosfato (ATP), disponibilizando, assim, mais energia para as células cerebrais (GARDNER; BOLES, 2005) e (e) os micronutrientes corrigem erros inatos do metabolismo o que levaria a um funcionamento metabólico mais adequado.

Dentre todos os estudos objeto desta revisão alguns fatores foram limitantes para uma análise mais abrangente de seus resultados. O número de indivíduos estudados, em geral reduzido, e as características heterogêneas de seleção das mesmas são os principais fatores de limitação. Além disso houve diferentes critérios na metodologia como os meios de análise de resultados

Quadro 1. Estudos selecionados da base Medline (PubMed).

| <u>AUTOR</u> | <u>OBJETIVO</u> | <u>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</u> | <u>TAMANHO AMOSTRAL</u> | <u>METODOLOGIA</u> | <u>RESULTADOS</u> |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kirkland; Langan; Holton, 2022 | Examinar os efeitos dos corantes alimentares artificiais e confirmar a hipótese de que o consumo destes provocam aumento dos sintomas do TDAH e redução dos níveis de atenção. | <ul style="list-style-type: none"> - Idade acima de 24 anos. - Presença de transtornos convulsivos. - Hospitalização anterior por asma. - Uso de medicação antipsicótica. - Em caso de uso de medicação para TDAH por período igual ou inferior a 3 meses. | <p>Total de 28 participantes sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1= 12 participantes, sendo 9 com TDAH • Grupo 2= 16, sendo 8 com TDAH | <ul style="list-style-type: none"> - Os participantes seguiram uma dieta por 2 semanas afim de eliminar o consumo de corantes artificiais e padronizar as dietas. - Após deu-se início a pesquisa por mais 2 semanas em que por 3 dias um grupo consumia cookies com corante artificial e outro grupo cookies sem o corante. Na segunda semana as intervenções foram trocadas em cada grupo. - Testes cognitivos e exames de eletroencefalograma foram aplicados a fim de mensurar os resultados. | <ul style="list-style-type: none"> - Participantes com TDAH obtiveram: <ul style="list-style-type: none"> a) piora dos sintomas de desatenção b) piora dos sintomas de hiperatividade c) piora dos sintomas de ansiedade e hipervigilância -Os dois grupos tiveram aceitação dietética similares |
| Lundbergh et al., 2022 | Investigar os efeitos cognitivos da suplementação com ômega-3 e óleo de cártamo em adultos com TEA e/ou TDAH. Mediante suplementação de óleo de peixe e óleo de cártamo. | <ul style="list-style-type: none"> - Idade inferior a 18 anos e superior a 40 anos. - Abuso de substâncias. - Necessidade de grandes ajustes psicofarmacológicos. - Uso de suplementação com ômega-3 durante a partir do 28º dia anterior ao início do estudo. | <p>Total de 26 participantes, sendo: 13 em cada um dos 2 grupos heterogêneos.</p> <p>Restaram 11 em cada grupo após a primeira semana.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Os grupos utilizaram a suplementação por 8 semanas, sendo 4 semanas com uso de óleo de peixe e 4 semanas com uso de óleo de cártamo. - Cada grupo deu início a um tipo de suplementação diferente, alternando após o término do ciclo. - Foram realizados testes/questionários | <ul style="list-style-type: none"> - Após o período de suplementação com óleo de peixe quando comparada à suplementação com óleo de cártamo em indivíduos com TDAH houve: <ul style="list-style-type: none"> a) uma melhora dos sintomas (desatenção, hiperatividade e impulsividade, função executiva, regulação comportamental, controle inibitório, autocontrole, metacognição e memória de trabalho); |

| | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Do total de participantes 14 possuíam TDAH. | neurocognitivos e exames de sangue para análise da composição de ácidos graxos. | b) aumento da concentração total de EPA+DHA; c) redução de 50% da proporção de ácidos graxos ω -6 a ω -3 no sangue. |
| Mette et al., 2013 | Examinar os efeitos da depleção aguda de triptofano e a consequente redução da síntese de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central na capacidade de discriminação de alvos e não-alvos e na atenção sustentada em adultos com TDAH. | <ul style="list-style-type: none"> - Idade menor de 18 anos ou maior de 40 anos. - Adultos do sexo feminino. - Diabetes. - Obesidade. - Esquizofrenia. - Abuso de substâncias. - Desordens de humor. - Ansiedade ou outra condição médica crônica. - Histórico de abuso de drogas. | Total de 40 participantes, sendo: <ul style="list-style-type: none"> • 20 no grupo TDAH; • 20 no grupo controle. | <ul style="list-style-type: none"> - Realização de 2 dias de testes separados por um intervalo de 7 dias. Em cada dia recebiam um tipo de bebida, alternando, após o intervalo, para o tipo ainda não consumido. <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: bebida com aminoácidos sem triptofano; • Tipo 2: bebida balanceada com aminoácidos (incluindo o triptofano). - Testes foram aplicados para aferir os resultados. | <ul style="list-style-type: none"> -No grupo com TDAH: <ul style="list-style-type: none"> a) Após administração da bebida tipo 1 houve um aumento da desatenção e impulsividade. b) Maiores níveis de desatenção e impulsividade independentemente do tipo de bebida administrada. -Foram observados efeitos opostos no grupo controle. |
| Rucklidge et al., 2014a | Fornecer evidências sobre o uso de suplementos vitamínicos e minerais para o tratamento de TDAH, bem como identificar os nutrientes que auxiliaram em respostas positivas ao tratamento. | <ul style="list-style-type: none"> - Idade inferior a 16 anos. - Baixas pontuações em avaliações de sintomas de TDAH para adultos. | Total de 64 participantes, sendo: <ul style="list-style-type: none"> • 34 no grupo intervenção; • 30 no grupo controle. | <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação por dois períodos de 8 semanas, sendo: <ul style="list-style-type: none"> a) No 1º período, o grupo intervenção consumiu a fórmula^(a), já o grupo controle a placebo. b) No 2º período, a todos foi destinada a fórmula^(a). - Na linha de base, final do estudo e final do período Open Label (estudo aberto) foram feitos testes de funções tireoidianas, colesterol sérico, prolactina, glicose de jejum, | <ul style="list-style-type: none"> - Melhora nos sintomas do TDAH geradas pelos seguintes aspectos: <ul style="list-style-type: none"> a) Aumento dos níveis de vitaminas D, B12 e B9 (folato) b) Redução dos níveis de cobre - Não houve aumento nos níveis de ferritina, ferro, zinco e cobre. - Maiores níveis de ferritina basal foram associados a maiores respostas aos sintomas do TDAH |

| | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <p>coagulação sanguínea e níveis de ferro, zinco, vitamina D, B12, cobre, análise de urina e de detecção de drogas.</p> <p>- Os participantes foram monitorados através de reuniões presenciais por profissionais.</p> | <p>- Níveis de ferro e zinco não contribuíram para melhora dos sintomas.</p> |
| Rucklidge et al., 2014b | <p>Investigar a eficácia e segurança de uma fórmula ^(a), consistindo principalmente de vitaminas e minerais e sem ácidos graxos ômega, no tratamento do TDAH em adolescentes e adultos.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Idade inferior a 16 anos. - Alterações nos exames bioquímicos. - Estar fazendo uso nos últimos 30 dias de medicação psiquiátrica. - Anormalidade conhecida no metabolismo de minerais como hemocromatose. - Estar em risco clínico de suicídio ou violência. - Presença de distúrbios neurológicos (como epilepsia). - Doença tireoidiana não controlada ou não tratada. - Estar grávida ou amamentando. | <p>Total de 80 participantes sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42, no grupo intervenção. Destes 2 não completaram o estudo; • 38, no grupo placebo. Destes 4 não completaram o estudo. | <p>- Uso da fórmula e placebo por 8 semanas e aplicação de testes neurocognitivos, entrevistas e exames de sangue.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - O grupo que consumiu a fórmula com micronutrientes apresentou melhora geral nos sintomas de TDAH. - O grupo que consumiu a fórmula apresentou níveis mais altos de: a) vitamina D, b) vitamina B12 e c) vitamina B9 (folato). |
| Rucklidge et al., 2017 | <p>Fornecer um acompanhamento após 1 ano dos pacientes tratados com a fórmula ^(a) e:</p> | - | <p>Total de 80 participantes com TDAH no estudo primário*. Destes participaram 64, sendo que:</p> | <p>- Cerca de 1 ano após a linha de base, todos os participantes foram contatados por telefone ou e-mail.</p> | <p>- Dentre os 72 participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 19% (14) mantiveram o uso da fórmula: não mostraram o declínio nos sintomas; b) 24% (17) mudaram para tratamento medicamentoso; c) |

| | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>a) constatar possíveis melhorias no tratamento do TDAH; b) determinar se o tratamento influenciou no funcionamento psiquiátrico.</p> | | <ul style="list-style-type: none"> • 30 no grupo destinado a consumir a fórmula de micronutrientes; • 34 no grupo placebo. <p>*Rucklidge et al., 2014 b</p> | <p>- A entrevistas de acompanhamento foram realizadas por telefone (n=55) ou pessoalmente (n=17).</p> | <p>57% (41) descontinuaram todo tipo de tratamento. Com relação aos grupos b e c: - Na maioria dos testes foi constatada uma regressão, mas ainda assim acima do período inicial. Porém os participantes ainda continuaram apresentando melhora em todas as escalas quando comparadas aos valores de base: •45 (62,5%) continuaram registrando melhora; •23 (31,9%) registraram um declínio de pelo menos 30% nos sintomas de TDAH. - Na 52ª semana, contada a partir do final da 16ª semana, constatou-se que os grupos b e c apresentavam maiores níveis de depressão e outros sintomas relacionados ao TDAH.</p> |
| <p>Rucklidge et al., 2019</p> | <p>Investigar a segurança de duas fórmulas de micronutrientes (EMPPowerplus^(a) e Daily Essential Nutrients) administradas em doses acima das recomendações dietéticas para o tratamento a longo prazo de indivíduos</p> | <p>-Indivíduos que utilizavam qualquer tipo de medicação. - Presença de condição crônica pré-existente.</p> | <p>Total de 34 participantes, sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 crianças com TDAH entre 9 e 14 anos de idade; • 17 adultos, entre 22 e 77 anos de idade. Destes, 4 com TDAH e 13 com depressão/ ansiedade. | <p>- Pacientes em tratamento de longo prazo (média 1,5 anos) com micronutrientes para problemas psiquiátricos. - A dose ingerida variou entre 4 e 15 comprimidos com duração mínima de 6 meses. - Foram realizados exames de sangue e questionários para avaliar o funcionamento psicológico/psiquiátrico.</p> | <p>- Melhora significativa em todas as medidas de regulação do humor, ansiedade e TDAH. - Médias de sete itens (hematócrito, folato, potássio, ureia, creatinina, vitamina D e B 12) aumentaram pós-tratamento. As diferenças individuais não foram identificadas pelos médicos como clinicamente significativas, mostrando que a fórmula foi bem tolerada e eficaz.</p> |

| | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | com sintomas psiquiátricos. | | | | |
| Surman et al., 2019 | Verificar se a suplementação com vitamina B9 (metilfolato) pode melhorar os sintomas do TDAH. | <ul style="list-style-type: none"> - Histórico de intolerância à suplementação de metilfolato. - Nas 2 semanas anteriores em uso de: inibidores da MAO (enzima monoamina oxidase), ácido fólico acima de 400 µg/d; metilfolato ou ácidos graxos ômega-3 acima de 800 mg/d; medicamentos para controle do TDAH, - Presença de reações adversas a medicamentos; comprometimento significativo devido a tiques - Portador de doença médica instável grave; síndrome de Tourette; condições psiquiátricas instáveis ou histórico vícios em estimulantes. - Em uso abusivo (em 3 meses) de substâncias psicoativas (exceto nicotina). - Mulheres grávidas ou amamentando. | <p>Total de 44 participantes, sendo 22 em cada grupo. (suplementação e placebo).</p> <p>- 36 completaram o estudo (20 no grupo suplementação e 16 no grupo placebo).</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Estudo com duração de 12 semanas. - Início com 36 mg/dia de OROS-Metilfenidato, ajustado nas 6 primeiras semanas de acordo com a resposta do paciente com dose máxima diária de 1,3 mg/kg ou 108 mg/dia nas 6 semanas restantes. - Dose de metilfolato permaneceu constante em 15 mg/dia. - Sinais vitais foram coletados em todas as visitas. - Exame de urina para detecção de drogas foram feitos no início, no meio e no final do estudo. - Peso, circunferência da cintura e IMC foram coletados no início e no final do estudo. - Ecocardiograma foi feito no início e no final do estudo para monitorar segurança cardíaca. - Foram empregadas medidas padrão para mensurar mudanças nos sintomas do TDAH nas semanas 1,6,9 e 12. | <ul style="list-style-type: none"> - Não houve nenhuma mudança na eficácia da função neuropsiquiátrica em adultos com TDAH tratados com metilfolato comparados ao grupo placebo. - O metilfolato foi associado a uma redução da eficácia do metilfenidato. |
| Surman et al., 2021 | Avaliar a segurança e eficácia da suplementação de sal de | <ul style="list-style-type: none"> - Idade abaixo de 18 e acima de 55 anos. - QI inferior a 80. | Total de 15 participantes em um único grupo, sendo | - Estudo com 12 semanas de duração. | - Níveis de magnésio no sangue (n= 11): |

| | | | | | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>magnésio L-treonato (LTAMS) nos sintomas do TDAH e funções cognitivas associadas.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Doença médica instável grave. - Outras condições psiquiátricas instáveis. - Abuso de substâncias psicoativas diferentes de nicotina. - Com condições consideradas exacerbadas se exposta ao agente do estudo (segundo critérios do investigador). - Em uso de medicação que poderia ser afetada pelo uso do magnésio. - Em uso de medicação com atividade primária no sistema nervoso central. - Que tivessem qualquer relação com os investigadores. - Mulheres grávidas ou amamentando. | <p>que 13 completaram o estudo.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Dosagem: iniciou-se com 0,5 g de LATMS duas horas antes de dormir, aumentando gradualmente até 1 mg pela manhã e à noite. - Exames de sinais vitais e avaliações neuropsicológicas foram realizados na linha de base e nas semanas 3, 6, 9 e 12. - Foram empregadas medidas padrão para mensurar mudanças nos sintomas do TDAH e nas habilidades cognitivas (funções executivas). - Exames de sangue (magnésio e glóbulos vermelhos), de drogas na urina e teste de gravidez foram realizados na linha de base e na semana 12. | <ul style="list-style-type: none"> a) 3 - diminuição nos níveis de magnésio; b) 1 - sem alteração; c) 7 - aumento dos níveis de magnésio. <p>- Do total (n= 15), 7 (47%) participantes obtiveram melhora nos sintomas do TDAH.</p> <p>- A suplementação com Sal de Magnésio L-Treonato foi considerada eficiente e bem tolerada.</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

TEA – transtorno do espectro autista. (a) Fórmula de micronutrientes chamada EMPowerplus, consistindo de 36 ingredientes (14 vitaminas incluindo todas do complexo B, 16 minerais, 3 aminoácidos e 3 antioxidantes); TDAH – transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; EPA - ácido graxo eicosapentaenoico; DHA - ácido graxo docosahexaenóico

Quadro 2. Estudos selecionados da base Cochrane.

| <u>AUTOR</u> | <u>OBJETIVO</u> | <u>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</u> | <u>TAMANHO AMOSTRAL</u> | <u>METODOLOGIA</u> | <u>RESULTADOS</u> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gow et al., 2018 | Investigar a eficácia do ômega-3 no aumento das atividades cerebrais normalmente prejudicadas em pessoas com TDAH | <ul style="list-style-type: none"> - Não ser portador de TDAH. - Idade inferior a 18 anos. | <p>Total de 50 participantes adultos portadores de TDAH, sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 no grupo ômega-3; • 25 no grupo placebo. | <p>Os grupos receberam diariamente por 16 semanas uma bebida com:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 3.000 mg de ômega-3 no grupo de intervenção; b) 3.000 mg de óleo de macadâmia no grupo placebo. <p>- Os resultados foram avaliados através de imagens por ressonância magnética funcional (fMRI).</p> | <p>No grupo que recebeu ômega-3 houve um aumento do fluxo sanguíneo cerebral de regiões do cérebro associadas à:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) sistema motor; b) sistema de recompensa; c) funções cognitivas (planejamento, organização, motivação, disciplina, resolução de problemas, autocontrole, regulação emocional, reforço e recompensa); d) recepção de estímulos glutamatérgicos e dopaminérgicos de diferentes fontes. |
| Grabemann et al., 2013 | Investigar se a síntese cerebral diminuída de 5-HT, alcançada pela depleção aguda de triptofano, pode prejudicar o | <ul style="list-style-type: none"> - Adultos do sexo feminino. - Pacientes com comorbidades: neurológicas, problemas de audição, depressão, transtornos de humor. | <p>Total de 40 participantes sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 no grupo com TDAH; • 20 no grupo controle. | <p>- Realização de 2 dias de testes separados por um intervalo de 7 dias. Em cada dia recebiam um tipo de bebida, alternando, após o intervalo, para o tipo ainda não consumido.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: bebida com aminoácidos sem triptofano; | <p>- O grupo com TDAH apresentou menor índice de processamento da prosódia afetiva quando comparado ao grupo controle.</p> <p>-A ingestão das bebidas de aminoácidos não levou a alterações</p> |

| | | | | | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | processamento da prosódia afetiva em adultos com TDAH. | <ul style="list-style-type: none"> - Uso de metilfenidato, nicotina e cafeína no dia de realização do estudo. - Pontuação de QI abaixo de 85 pontos. | | <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2: bebida balanceada com aminoácidos (incluindo o triptofano). - Testes foram aplicados para avaliar a percepção de prosódia afetiva. | no processamento da prosódia afetiva em ambos os grupos. |
| Rucklidge, Harrison e Johnstone, 2011 | Investigar resultados da suplementação de fórmula ^(a) na neurocognição de adultos com TDAH e transtorno disruptivo da desregulação do humor (TDDH). | <ul style="list-style-type: none"> - Idade menor que 18. - Pontuação inferior a 65 na escala padrão de avaliação de sintomas de TDAH. - Estar em uso medicação durante as últimas 4 semanas. - Transtornos neurológicos (epilepsia, narcolepsia, esclerose múltipla). - Gravidez ou amamentação. - Disfunções da tireoide não tratadas ou anormalidade no metabolismo de minerais. - Estar em uso de antibiótico nas últimas 6 semanas. | Total e 28 participantes sendo: <ul style="list-style-type: none"> • 14 no grupo TDAH e TDDH; • 14 no grupo controle. | <ul style="list-style-type: none"> - Os testes neurocognitivos da linha de base foram seguidos por um estudo aberto usando a fórmula de micronutrientes no grupo TDAH pelo período de 8 semanas. - Após este período os testes neurocognitivos, de memória e funções executivas foram repetidos. | - Melhora nas seguintes habilidades: <ul style="list-style-type: none"> a) memória verbal; b) memória visual; c) redução do nível de distração e influência de interferências (controle inibitório); d) redução dos níveis de impulsividade. |

| | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Fazer uso de antibiótico durante o experimento. - Dependência de substâncias durante o último mês. - Em risco de suicídio, autoflagelamento ou violência. | | | |
| Zimmermann et al., 2012 | Investigar a influência do triptofano no comportamento agressivo em pessoas com TDAH | <ul style="list-style-type: none"> - Idade menor de 18 anos. - Mulheres de todas as idades. - Outros transtornos psiquiátricos como depressão e transtornos de humor. - Abuso de substâncias. - Fazendo uso de medicação psicotrópica diferente de metilfenidato. - Consumo diário de mais de 8 cigarros por dia. - QI abaixo de 75. | <p>Total de 40 participantes, sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 no grupo TDAH; • 20 no grupo controle. | <ul style="list-style-type: none"> - Realização de 2 dias de testes separados por um intervalo de 7 dias. Em cada dia recebiam um tipo de bebida, alternando, após o intervalo, para o tipo ainda não consumido. <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: bebida com aminoácidos sem triptofano; • Tipo 2: bebida balanceada com aminoácidos (incluindo o triptofano). - Teste foi aplicado para avaliar a intensidade de agressividade em seus comportamentos. | <ul style="list-style-type: none"> - A depleção de triptofano resultou em aumento dos níveis de agressividade e irritabilidade em pacientes com TDAH. O mesmo não foi observado no grupo controle. |

(a) Fórmula de micronutrientes chamada EMPowerplus, consistindo de 36 ingredientes (14 vitaminas incluindo todas do complexo B, 16 minerais, 3 aminoácidos e 3 antioxidantes; TDAH – transtorno de deficit de atenção e hiperatividade; TDDH - transtorno disruptivo de desregulação do humor.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que os estudos que avaliaram a eficácia da suplementação de ômega-3 e de magnésio L-treonato demonstraram ter efeito positivo no manejo dos sintomas da patologia. Destacam-se como promissores os resultados obtidos pelos estudos cujos objetos das intervenções foram a administração de fórmula de micronutrientes de base ampla acima das recomendações dietéticas. Outros estudos, provaram que os níveis de triptofano podem influenciar diretamente as reações comportamentais relacionadas à agressividade reativa, bem como a capacidade de manter a atenção sustentada. Portanto, pode-se concluir que os resultados relacionados à diminuição dos sintomas do TDAH podem ser potencializados ao se associar à dietoterapia direcionada à suplementação. No entanto, mais estudos são necessários para melhor compreensão dos mecanismos e análise acerca da confiabilidade dos resultados em indivíduos adultos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKIN S, et al. Processed meat products and snacks consumption in ADHD: A case-control study. *Northern Clinics of Istanbul*, 2022; 9(3): 266-274.

DINU LM, et al. Tryptophan modulation in individuals with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Journal of Neural Transmission*, 2022; 129(4): 361-377.

FARIA SLS. *Terapia nutricional na perturbação de hiperactividade e défice de atenção*. Monografia. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto, Porto, 2010; 41 p.

GAETKE LM, et al. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Archives of Toxicology*, 2014; 88(11): 1929-1938.

GARDNER A, BOLES RG. Is a “Mitochondrial Psychiatry” in the Future? A Review. *Current Psychiatry Reviews*, 2005; 1(3): 255-271.

GOW RV, et al. An fMRI study of reward related responses following 16 weeks of omega-3 supplementation in adults with ADHD: the Neuroimaging, Omega-3 and Reward in Adults with ADHD (NORAA) trial. *Cochrane Library*, 2018.

GRABEMANN M, et al. No clear effects of acute tryptophan depletion on processing affective prosody in male adults with ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2013; 128(2): 142-148.

HERSHKO S, et al. Food Perceptions in Adults with and without ADHD. *Psychopathology*, 2022; 55(5): 292-300.

3761

HOWARD AL, et al. ADHD Is Associated With a “Western” Dietary Pattern in Adolescents. *Journal of Attention Disorders*, 2011; 15(5): 403-411.

ITABORAHY C, ORTEGA F. O metifenidato no Brasil: uma década de publicações. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2013; 18(3): 803-816.

KAPLAN BJ, et al. Vitamins, minerals, and mood. *Psychological Bulletin*. *Psychological Bulletin*, 2007; 122(5): 747-760.

KESSLER RC, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*, 2006; 163(4): 716-723.

KIRKLAND AE, et al. Artificial food coloring affects EEG power and ADHD symptoms in college students with ADHD: a pilot study. *Nutritional Neuroscience*, 2020; 25(1): 159-168.

LUNDBERGH B, et al. Fish oil supplementation may improve attention, working memory and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults with autism spectrum disorder: a randomised crossover trial. *British Journal of Nutrition*, 2022; 128(12): 2398-2408.

METTE C, et al. The impact of acute tryptophan depletion on attentional performance in adult patients with ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2013; 128(2): 124-132.

NIGG J. Where to with treatment for ADHD? Current medical research and Opinion. *Current Medical Research and Opinion*, 2011; 27(2): 1-3.

PICÓ C, et al. Biomarkers of Nutrition and Health: New Tools for New Approaches. *Nutrients*, 2019; 11(5): 1092.

RODRÍGUEZ C, et al. Supplementation with high-content docosahexaenoic acid triglyceride in attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019; 15: 1193-1209.

ROY NM, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 2021; 26(3): 566-611.

RUBIA K, et al. Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Revista De Neurologia*, 2014; 58(1): S3-16.

RUCKLIDGE JJ, et al. An Observational Preliminary Study on the Safety of Long-Term Consumption of Micronutrients for the Treatment of Psychiatric Symptoms. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2019; 25(6): 613-622.

RUCKLIDGE JJ, et al. Moderators of treatment response in adults with ADHD treated with a vitamin–mineral supplement. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2014; 50: 163-171.

RUCKLIDGE JJ, et al. Vitamin–Mineral Treatment of ADHD in Adults: A 1-Year Naturalistic Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Attention Disorders*, 2017; 21(6): 522-532.

RUCKLIDGE JJ, et al. Vitamin–mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 2014; 204(4): 306-315.

RUCKLIDGE JJ, et al. Can Micronutrients Improve Neurocognitive Functioning in Adults with ADHD and Severe Mood Dysregulation? A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2011; 17(12): 1125-1131.

SOUZA PM, et al. *Uso racional de medicamentos na pediatria: doenças na infância 1*. Brasília:UnB/HUB, 2015.

SURMAN C, et al. Does l-Methylfolate Supplement Methylphenidate Pharmacotherapy in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?: Evidence of Lack of Benefit From a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2019; 39(1):28.

SURMAN C, et al. L-Threonic Acid Magnesium Salt Supplementation in ADHD: An Open-Label Pilot Study. *Journal of Dietary Supplements*, 2021; 18 (2): 119-131.

WHO. *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics Eleventh Revision*. Estados Unidos: World Health Organization, 2022.

ZIMMERMANN M, et al. The Effects of Acute Tryptophan Depletion on Reactive Aggression in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Healthy Controls. *PLOS ONE*, 2012; 7(3): e32023.

3763