



Terapia Nutricional na Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção

Nutritional Therapy in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Sara Lages de Sá Faria

Orientado por: Dra Maria Ana Carvalho

Tipo de documento: Monografia

Porto, 2010

Índice

Lista de abreviaturas	ii
Resumo	iii
Palavras-Chave	iii
Abstract	iv
Key-words	iv
Introdução	1
1. PHDA	3
2. Diagnóstico.....	4
3. Prevalência.....	6
4. Etiologia.....	6
5. Ambiente e PHDA	8
6. Nutrição e o Cérebro	9
7. Carências Nutricionais e Suplementação.....	10
7.1 Zinco.....	10
7.2 Ferro.....	12
7.3 Magnésio.....	13
7.4 Ácidos Gordos Essenciais.....	15
7.5 Outros Nutrientes	17
8. Açúcar e PHDA	19
9. Aditivos Alimentares e Intolerâncias Alimentares na PHDA	21
10. Conclusão	24
Análise Crítica	27
Referências Bibliográficas	29

Lista de Abreviaturas

AA – Ácido araquidónico

AGPI – Ácidos Gordos Polinsaturados

DHA - Ácido docosahexanoico

DSM-IV – American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of
Mental Disorders - IV

EPA - Ácido eicosapentanóico

Mg – Magnésio

MVM – Multivitamínico/Mineral

PHDA – Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção

SPI – Síndrome das Pernas Inquietas

TDC – Transtorno do Desenvolvimento da Coordenação

Resumo

A Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção é o distúrbio comportamental mais comum em crianças em idade escolar. Esta perturbação é caracterizada por diversos sintomas, dos quais se destacam a impulsividade, excesso de actividade motora e défice de atenção.

A etiologia da PHDA é complexa e multifactorial e o seu diagnóstico é subjectivo dado que não existem exames laboratoriais que permitam a sua determinação objectiva.

Nos últimos 30 anos, foram realizados numerosos estudos que investigaram o papel da nutrição no desenvolvimento e tratamento desta perturbação. Vários investigadores detectaram carências nutricionais e intolerâncias a determinados alimentos e aditivos alimentares nestas crianças. Tem sido sugerido que determinadas alterações na alimentação destas crianças podem levar a uma melhoria dos sintomas, pelo que devem ser incluídas na abordagem terapêutica desta perturbação.

Palavras-Chave

Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção (PHDA); Impulsividade; Carências nutricionais; Abordagem terapêutica

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most common behavioral disorder in school-age children. This disorder is characterized by several symptoms like impulsive behavior, excessive motor activity and attention deficit.

The etiology of ADHD is complex and is associated with many contributory factors. The diagnosis is subjective with no clinical tests available to date.

In the past three decades there have been numerous studies that have investigated the role of diet and nutrition on the developmental and treatment of ADHD. Several investigators have detected nutritional deficiencies and intolerances to certain foods and food additives in these children. It has been suggested that specific dietary changes can lead to an improvement of ADHD symptoms and should be included in the therapeutic management of this disorder.

Key-words

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD); Impulsive behavior; Nutritional deficiencies; Therapeutic management

Introdução

A Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção (PHDA) é o distúrbio comportamental mais prevalente em crianças, estimando-se que afecte 3% a 7% das crianças em idade escolar. ⁽¹⁾

A PHDA é caracterizada por défice de atenção, distração, comportamentos impulsivos, ansiedade e excesso de actividade motora⁽²⁻³⁾. Muitas crianças com esta perturbação desenvolvem problemas emocionais, sociais e familiares como consequência das suas dificuldades primárias, estando associadas ao insucesso escolar, dificuldades de inserção social, baixa auto-estima e problemas intra-familiares. ⁽⁴⁾

O diagnóstico da PHDA é baseado em critérios um pouco subjectivos não existindo até hoje medidas laboratoriais que permitam a sua confirmação objectiva. ⁽³⁾ A PHDA surge na infância, continua frequentemente na adolescência e pode persistir até à idade adulta. Desconhece-se, no entanto, o número exacto de indivíduos adultos afectados. ⁽⁵⁾

A etiologia deste distúrbio é complexa e pouco homogénea. São vários os factores genéticos, neurobiológicos e ambientais que podem contribuir para o seu surgimento. ⁽⁶⁾

O tratamento convencional da PHDA envolve uma abordagem multidimensional integrando a terapia comportamental e a terapia farmacológica ⁽⁷⁾. No entanto, a prática médica volta-se essencialmente para a terapia farmacológica e os fármacos psicoestimulantes são, frequentemente, a primeira escolha no tratamento da PHDA. Os medicamentos mais utilizados são psicoestimulantes como a *Dexedrina* e a *Ritalina* baseados na Dextroanfetamina e no Metilfenidato respectivamente. ⁽⁸⁾ Existe uma preocupação crescente

relativamente aos seus efeitos secundários, havendo estudos que mostram que crianças medicadas com estes fármacos têm risco aumentado de desenvolver comportamento delinquente e possivelmente dependência na adolescência. ⁽⁹⁾ Decorrentes desta preocupação surgem assim novos trabalhos que defendem uma abordagem mais completa no tratamento da PHDA, onde a nutrição pode desempenhar um papel importante. Através da introdução de alterações específicas na alimentação/nutrição das crianças com PHDA é possível obter importantes melhorias sintomatológicas. ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Este trabalho tem como principal objectivo explorar os dados existentes relativos à influência da alimentação e nutrição no desenvolvimento e tratamento da PHDA nas crianças.

1. PHDA

A terminologia pela qual esta perturbação é denominada é bastante diversificada. Termos como Desordem por Défice de Atenção com Hiperactividade (DDAH), Distúrbio Hiperactivo (DH), Síndrome de Défice de Atenção e Hiperactividade (SDAH), Distúrbio Hiperactivo de Défice de Atenção (DHDA), são usados para referir uma série de características comportamentais comuns. Existem, portanto, inúmeras controvérsias que se iniciam pela própria designação e definição do respectivo conceito.

Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção é a expressão mais aceite, por tradução da expressão Anglo-saxónica *Attention Deficit Disorder with Hiperactivity*, utilizada pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) no seu 4º Manual de Diagnóstico Estatístico de Desordens Mentais, publicado em 2002 (DSM-IV), o qual constitui referência internacional nesta área clínica.⁽¹²⁾

Segundo este manual, a PHDA define-se por um *‘padrão persistente de falta de atenção e/ou impulsividade-hiperactividade, com uma intensidade que é mais frequente e grave que o observado habitualmente nos sujeitos com um nível semelhante de desenvolvimento’*. Esta perturbação é classificada na categoria de Perturbações Disruptivas do Comportamento e do Défice de Atenção, estando incluída na classificação de perturbações com ocorrência habitual na primeira e segunda infância e na adolescência.

2. Diagnóstico

Segundo o DSM-IV “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” os critérios de diagnóstico são: ⁽¹²⁾

A - (1) ou (2)

- (1) Seis ou mais dos seguintes sintomas de **défice de atenção** têm persistido pelo menos durante 6 meses, num grau que conduz à inadaptação e que é inconsistente com o nível de desenvolvimento:

- a) é frequentemente desatento aos pormenores ou comete erros por descuido em actividades escolares, trabalho ou outras actividades
- b) tem frequentemente dificuldade em manter a atenção durante a realização de tarefas ou actividades lúdicas
- c) é frequente aparentar não ouvir quando lhe dirigem a palavra
- d) é frequente não seguir instruções e não terminar o trabalho escolar, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade em compreender instruções)
- e) é frequente manifestar dificuldades em organizar tarefas e actividades
- f) é frequente evitar, não gostar, ou mostrar-se relutante em iniciar tarefas que exijam esforço mental constante (como trabalhos escolares ou trabalhos de casa)
- g) é frequente perder coisas necessárias à realização de tarefas ou actividades (por exemplo, brinquedos, tarefas escolares, lápis , livros ou ferramentas)
- h) é facilmente distraído por estímulos alheios
- i) é frequentemente esquecido em actividades diárias

- (2) Seis ou mais dos seguintes sintomas de **hiperactividade-impulsividade** têm persistido pelo menos durante 6 meses, num grau que conduz à inadaptação e que é inconsistente com o nível de desenvolvimento

Hiperactividade

- a) é frequente movimentar excessivamente as mãos e os pés ou agitar-se enquanto está sentado;
- b) é frequente levantar-se do seu lugar na sala de aula ou noutras situações em que se espera que esteja sentado;
- c) é frequente correr ou saltar excessivamente, em situações em que é considerado inadequado fazê-lo;
- d) é frequente manifestar dificuldade em jogar ou dedicar-se tranquilamente a actividades de lazer;
- e) está frequentemente “pronto a andar” ou procede como se estivesse a ser “conduzido por um motor”
- f) é frequente falar excessivamente.

Impulsividade

- a) é frequente precipitar as respostas antes que as perguntas tenham acabado;
- b) é frequente ter dificuldade em esperar pela sua vez;
- c) é frequente interromper ou invadir as actividades dos outros.

B – Alguns dos sintomas de hiperactividade-impulsividade ou de falta de atenção que originam o desequilíbrio estavam presentes antes dos 7 anos de idade.

C – Algum desequilíbrio resultante dos sintomas está presente em dois ou mais meios (ex.: na escola e em casa).

D – É necessário que exista evidência clínica clara de desequilíbrio funcional a nível social, académico ou profissional.

E – Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante um Desiquilíbrio Comportamental Invasivo, Esquizofrenia ou outro Desequilíbrio Psicótico.

3. Prevalência

É estimado que a PHDA afecte, em média, 3 a 7% das crianças em idade escolar, afectando de modo predominante os rapazes relativamente às raparigas.⁽¹³⁾ O diagnóstico da PHDA aumentou, em média, 3% por ano de 1997 a 2006.⁽¹⁾

Não existem dados precisos relativos à prevalência da PHDA na adolescência e na idade adulta mas, geralmente, a perturbação mantém-se ao longo da adolescência e pode persistir até à idade adulta, com uma gradual diminuição dos sintomas.^(7, 14)

4. Etiologia

Apesar dos inúmeros estudos já realizados, as causas concretas da PHDA ainda não estão estabelecidas. Assim, a etiologia da PHDA é complexa e bastante heterogénea, para a qual contribuem diversos factores genéticos, neurobiológicos e ambientais.⁽⁶⁾ Estudos de gémeos forneceram forte evidência para a componente genética da doença, a qual, em combinação com outros factores biológicos, é provável que esteja na base de défices neurológicos que são exacerbados com o tempo por influências ambientais.⁽¹⁵⁾ Pesquisas psicofisiológicas identificaram alterações neurológicas, particularmente nos lobos frontais das crianças com PHDA em comparação com os controlos.⁽¹⁶⁾ Estudos recentes utilizando novas técnicas de imagiologia funcional evidenciaram consistentemente diferenças subtis na estrutura e na função cerebral de indivíduos com diagnóstico de PHDA. Estas diferenças geralmente envolvem o lobo frontal, os gânglios basais e o corpo caloso.⁽¹⁷⁾

Alguns estudos identificaram também um reduzido fluxo sanguíneo para os lobos frontais das crianças com PHDA.⁽¹⁵⁾ Este facto é consistente com a hipótese de que os sintomas da PHDA estão relacionados com os sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos nos lobos frontais. Crianças com a PHDA muitas vezes têm histórias familiares de doenças psiquiátricas e do neurodesenvolvimento.⁽¹⁸⁾

As variáveis biológicas que têm sido associadas à PHDA, através do seu impacto no desenvolvimento do cérebro e no funcionamento neurológico, incluem a exposição a chumbo, mercúrio e pesticidas, assim como a exposição pré-natal ao tabaco.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Em muitas crianças afectadas foram detectadas deficiências em determinados nutrientes e alergias/intolerâncias a determinados alimentos e aditivos alimentares. Existem indicações particularmente convincentes de que a PHDA e outras doenças do neurodesenvolvimento, como a dislexia e autismo, poderão estar associadas a carências em ácidos gordos essenciais.⁽¹¹⁾

5. Ambiente e PHDA

São diversas as variáveis ambientais associadas à PHDA. As crianças são especialmente vulneráveis aos diferentes tóxicos ambientais devido à imaturidade dos seus sistemas de desintoxicação. São muito mais susceptíveis a alterações da actividade cerebral quando expostas a neurotoxinas durante os períodos críticos do seu desenvolvimento.⁽²¹⁾

Um estudo detectou níveis aumentados de chumbo no cabelo de crianças com PHDA.⁽²²⁾ Vários estudos indicaram que a exposição ao chumbo na infância poderá causar uma redução no QI e na atenção e causar hiperactividade.^(21, 23) Em 2008, um estudo desenvolvido nos Estados Unidos, numa amostra de 97 crianças com PHDA e 53 crianças no grupo controlo, relatou que níveis mais altos de chumbo no sangue estavam associados com níveis significativamente mais elevados de sintomas da PHDA.⁽²⁴⁾

Em 2006, um estudo de caso-controlo detectou que níveis de mercúrio no sangue que excedessem 29 nmol/L estavam associados a um maior risco de PHDA.⁽²⁵⁾

Um estudo com 4704 crianças americanas relatou que níveis significativamente mais elevados de sintomas de PHDA foram detectados em crianças expostas ao fumo do tabaco *in utero* e em crianças com concentrações de chumbo no sangue mais elevadas.⁽²⁰⁾

Em 2007, um estudo relatou que níveis mais altos de manganésio no cabelo e na água que as crianças bebiam estavam associados com níveis mais altos de comportamento hiperactivo nas crianças.⁽²⁶⁾

6. Nutrição e o Cérebro

A necessidade crítica do cérebro por uma nutrição adequada é demonstrada pelos efeitos de uma malnutrição no cérebro em desenvolvimento. Estes efeitos incluem uma redução na síntese de DNA, na divisão celular, na mielinização, na proliferação das células gliais e nas ramificações dendríticas. A manifestação patológica da malnutrição vai depender do nível de desenvolvimento do cérebro.⁽²⁷⁾ Os efeitos de determinadas deficiências nutricionais tornaram-se largamente conhecidas e aceites, por exemplo, a deficiência perinatal em iodo (relacionada com o cretinismo)⁽²⁸⁾, folato (relacionado com a espinha bífida) e ferro (relacionada com a anemia). Deficiências severas em ácidos gordos polinsaturados têm sido relacionadas com determinadas doenças psiquiátricas e neurológicas.⁽²⁹⁾

Diversos nutrientes parecem estar envolvidos na manutenção da circulação sanguínea no cérebro e na integridade da barreira hemato-encefálica, incluindo o ácido fólico, piridoxina, cobalamina, tiamina, e ácidos gordos ómega-3.⁽³⁰⁾

É essencial que haja uma ingestão adequada de micro e macro nutrientes para um óptimo funcionamento do cérebro. Determinadas carências nutricionais podem resultar em problemas cognitivos e comportamentais nos quais o papel da nutrição é, muitas vezes, negligenciado.⁽¹¹⁾

7. Carências Nutricionais e Suplementação

As crianças com PHDA revelam muitas vezes carências ou desequilíbrios nutricionais.⁽¹¹⁾ As causas destes desequilíbrios são ainda desconhecidas. Existe alguma controvérsia no que diz respeito à PHDA ser, em si, um factor de risco para deficiências nutricionais. São necessárias mais investigações para saber se a medicação para a PHDA aumenta as necessidades nutricionais. Estudos de imagiologia funcional do cérebro em indivíduos com PHDA indicam uma diminuição da actividade em áreas chave do cérebro relacionadas com a concentração, auto-regulação e função executiva. Assim, é importante estudar o modo como os sintomas da PHDA podem, potencialmente, beneficiar do tratamento com nutrientes que aumentam a circulação sanguínea e a produção de neurotransmissores, melhoram a comunicação neuronal e protegem o cérebro.⁽³⁰⁾

A suplementação nutricional, no sentido de superar as carências verificadas, tem sido proposta como complemento no tratamento da PHDA.

7.1 Zinco

O zinco desempenha papéis importantes a nível da função imunológica, crescimento, desenvolvimento e reprodução, sendo também essencial para o desenvolvimento cerebral. Este mineral tem um papel importante no funcionamento cerebral através da ligação das proteínas, actividade enzimática e neurotransmissão. Como co-factor essencial de cerca de 100 enzimas, o zinco é necessário para a conversão da piridoxina (vitamina B6) na sua forma activa, a qual é necessária para a modulação da conversão do triptofano em serotonina; está envolvido na produção e modulação de melatonina, a qual é necessária para

o metabolismo da dopamina; é também um co-factor da delta-6-desaturase, a qual está envolvida nos caminhos de conversão de ácidos gordos essenciais.⁽³¹⁾

Em 2005, Arnold fez uma revisão global do papel do zinco no funcionamento do cérebro e na PHDA.⁽³¹⁾ Esta revisão inclui relatórios de nove estudos realizados em várias partes do mundo. Todos os estudos encontraram níveis mais baixos de zinco em crianças com PHDA e uma correlação entre estes níveis e a severidade dos sintomas.

Foram realizados dois ensaios clínicos de suplementação de zinco em crianças com PHDA. Um estudo controlado encontrou melhorias significativas na hiperactividade, impulsividade e socialização, mas não no défice de atenção, após 12 semanas de suplementação com 150mg de zinco por dia em crianças com PHDA, quando comparadas com os controlos. É de se notar que foi usada uma dosagem particularmente elevada de zinco e que houve uma taxa de abandono elevada (apesar de não ter sido significativamente diferente entre o grupo activo e o grupo placebo).⁽³²⁾ O outro estudo realizou um ensaio clínico numa amostra de 44 crianças diagnosticadas com PHDA, as quais seguiram um programa de metilfenidato com 55mg de zinco ou placebo por dia, por um período de 6 semanas. Este estudo tinha como objectivo investigar os efeitos do zinco como medicação complementar no tratamento de crianças com PHDA. Os resultados nas escalas de avaliação dos pais e professores para estas crianças melhoraram nos dois grupos e estas melhorias foram significativamente maiores no grupo tratado com zinco.⁽³³⁾

7.2 Ferro

O Ferro desempenha um papel importante na estrutura e funcionamento do Sistema Nervoso Central, sendo essencial para a neurotransmissão. A deficiência em ferro tem sido associada a um pobre desenvolvimento cognitivo e comportamental, devido ao seu papel como co-factor da hidroxilase da tirosina, enzima envolvida na síntese de dopamina.⁽³⁴⁻³⁵⁾

Em 2004, um estudo controlado detectou níveis de ferritina sérica duas vezes mais baixos em 53 crianças com PHDA, não anémicas, comparadas com 27 controlos. Especificamente, os níveis de ferritina sérica eram <30ng/mL em 84% das crianças com PHDA e em 18% dos controlos. Além disso, os níveis baixos de ferritina sérica foram correlacionados com sintomas de PHDA mais severos, especialmente com problemas cognitivos e hiperactividade.⁽³⁵⁾

Um estudo mais recente, realizado em 2008, também detectou níveis de ferritina sérica baixos em 52 crianças com PHDA e concluiu que estes estavam correlacionados com os sintomas de hiperactividade mas não com as avaliações cognitivas.⁽³⁶⁾

Tem sido sugerido que o ferro poderá desempenhar um papel na PHDA devido ao seu efeito neuroprotector contra a exposição ao chumbo.⁽³⁷⁾

A deficiência em ferro é também associada à Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), uma desordem comum em crianças com sintomas da PHDA.⁽³⁸⁾ Um estudo de 2007 concluiu que crianças com PHDA que sofreram de SPI tinham níveis de ferro mais baixos do que as que não sofreram.⁽³⁹⁾

Em 2008 foi realizado um estudo duplamente cego, controlado com placebo, com o objectivo de examinar os efeitos da suplementação de ferro em crianças com PHDA. Vinte e três crianças diagnosticadas com PHDA (5 a 8 anos

de idade), não anémicas, com carências em ferro ($<30\text{ng/mL}$), seguiram um programa de suplementação com 80mg de sulfato de ferro por dia ou placebo, durante um período de 12 semanas. Detectou-se uma melhoria progressiva dos sintomas da PHDA no grupo suplementado com ferro e não no grupo placebo. No grupo activo 75% das crianças foram diagnosticadas com a SPI e esta condição melhorou em 12 das 14 crianças após a suplementação com ferro. Este estudo mostra que crianças com níveis baixos de ferro com PHDA e SPI podem ser mais susceptíveis de beneficiar com a suplementação em ferro.⁽⁴⁰⁾

Assim é possível concluir que, de um modo geral, a suplementação em ferro parece melhorar os sintomas de PHDA em crianças com níveis baixos de ferritina sérica, sugerindo a necessidade de investigação futura, com estudos controlados de maiores dimensões.

7.3 Magnésio

Níveis baixos de Magnésio (Mg) podem influenciar o funcionamento do cérebro através de vários mecanismos como a redução do metabolismo energético, da sinalização sináptica das células nervosas e do fluxo sanguíneo no cérebro. Também tem sido sugerido que a sua influência supressiva no sistema nervoso poderá ajudar a regular a excitabilidade nervosa e muscular.⁽⁴¹⁾ Níveis baixos de Magnésio têm sido detectados em crianças com PHDA. Numa amostra de 116 crianças (9-12 anos) diagnosticadas com PHDA, detectou-se deficiência em Mg em 95% destas, mais frequentemente no cabelo (77.6%), glóbulos vermelhos (58.6%) e plasma sanguíneo (33.6%). Este estudo concluiu que as deficiências em Mg ocorrem mais frequentemente em crianças com PHDA do que

em crianças saudáveis e identificou uma correlação entre os níveis de Mg e o quociente de concentração.⁽⁴¹⁾

Um outro estudo recorreu a uma amostra de 50 crianças (7 a 12 anos) diagnosticadas com PHDA, com deficiência em Mg no sangue e cabelo. O seu objectivo era explorar os efeitos da suplementação em Mg nos sintomas de hiperactividade em crianças com PHDA. A amostra seguiu um programa de suplementação em Mg (200mg/dia) durante um período de 6 meses. Os resultados obtidos mostraram uma redução significativa nos sintomas de hiperactividade, comparando com o estado clínico anterior à suplementação e com o grupo controlo constituído por 25 crianças com PHDA, não tratado com Mg.⁽⁴²⁾

Outro estudo detectou, num grupo de 52 crianças com PHDA, níveis baixos de Mg em 30 destas. Após um programa de suplementação com Mg/Vitamina B6 (100mg/dia) durante um período de 1 a 6 meses, verificou-se uma redução nos sintomas de hiperactividade.⁽⁴³⁾ Dois anos depois, os mesmos investigadores realizaram um estudo semelhante e detectaram níveis mais baixos de Mg em 40 crianças com sintomas de PHDA do que em 36 controlos saudáveis. Os níveis baixos de Mg foram associados à hiperactividade e à falta de atenção na escola. Após dois meses de suplementação com Mg/Vitamina B6, as crianças com PHDA apresentaram uma redução nos sintomas de hiperactividade e uma melhoria na atenção na escola.⁽⁴⁴⁾

Os trabalhos realizados revelam a necessidade de se realizarem mais estudos controlados em crianças com PHDA e carências em Mg.

7.4 Ácidos Gordos Essenciais

Os ácidos gordos polinsaturados (AGPI) da série n-3 e n-6 são essenciais ao desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Este é particularmente rico em ácidos gordos polinsaturados da série n-3 de cadeia longa, sobretudo em ácido docosahexanoico (DHA).⁽⁴⁵⁾ Existe evidência de que o DHA é necessário para a mielinização das células nervosas sendo essencial para a neurotransmissão.⁽⁴⁶⁾ É importante notar que os níveis de DHA nas membranas neuronais variam de acordo com a ingestão alimentar de AGPI.⁽⁴⁶⁾ O ácido eicosapentanóico (EPA) tem também uma importante função no cérebro, possivelmente através do seu papel na síntese de eicosanoides com propriedades anti-inflamatórias, anti-trombóticas e vasodilatadoras.⁽⁴⁷⁾ Estudos em animais têm associado os níveis de AGPI n-3 aos níveis dos neurotransmissores dopamina e serotonina.⁽⁴⁸⁾

Em meados dos anos 80, investigadores observaram sinais de deficiência em ácidos gordos essenciais em crianças com PHDA.⁽⁴⁹⁾ Subsequentemente seguiram-se numerosos estudos que detectaram níveis diminuídos de AGPI n-3 em crianças com PHDA, em comparação com os controlos.⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾

Diversos ensaios controlados encontraram resultados ambíguos, que podem ser explicados por variações nos critérios seleccionados, tamanho da amostra, dosagem e natureza do suplemento de AGPI e extensão da suplementação.⁽¹¹⁾ Em 2002, Richardson desenvolveu um estudo no Reino Unido numa amostra de 41 crianças (8 a 12 anos), não medicadas, com dificuldades de aprendizagem (sobretudo dislexia) e sintomas de PHDA. Após 12 semanas de suplementação diária com AGPI (186mg EPA + 480mg DHA + 42mg de ácido araquidónico – AA) ou com placebo, os resultados obtidos mostraram melhorias significativas nos sintomas de PHDA no grupo activo.⁽⁵⁵⁾

Em 2003, um estudo desenvolvido nos Estados Unidos numa amostra de 50 crianças (6 a 13 anos) com sintomas de PHDA, explorou os efeitos da suplementação com AGPI (480mg DHA + 80mg EPA + 40mg AA), diariamente, por um período de 4 meses. Os resultados revelaram melhorias significativas em 2 dos 16 parâmetros avaliados: nos problemas de conduta, avaliados pelos pais, e nos problemas de atenção, avaliados pelos professores.⁽⁵⁶⁾

Após estes pequenos ensaios, foram publicados os resultados de dois grandes estudos duplamente cegos, controlados com placebo. O primeiro foi desenvolvido no Reino Unido por Richardson, numa amostra de 117 crianças (5 a 12 anos), não medicadas, com Transtorno do Desenvolvimento da Coordenação (TDC). Um terço destas crianças tinha sintomas de PHDA acima do percentil 90, colocando-os na faixa clínica de um diagnóstico provável de PHDA. Em média, estas crianças estavam um ano abaixo da sua idade cronológica nas áreas da leitura e ortografia. Após um período de suplementação diária com AGPI n-3 e n-6 ou com placebo, as crianças do grupo activo mostraram melhorias significativas nos sintomas nucleares da PHDA, avaliados pelos professores, segundo a escala de Conner. Foram também detectadas melhorias significativas na leitura e ortografia das crianças deste grupo.⁽⁵⁷⁾ Após este trabalho, em 2006, o mesmo autor publicou uma revisão dos estudos realizados até à data.⁽²⁹⁾

Em 2007, Natalie Sinn desenvolveu um estudo em 132 crianças Australianas (7 a 12 anos), não medicadas, com sintomas de PHDA, localizadas na faixa clínica de um provável diagnóstico. Este estudo investigou os efeitos da suplementação com AGPI nos sintomas de PHDA e os possíveis benefícios da suplementação adicional com um multivitamínico/mineral (MVM). Não foram detectadas diferenças entre o grupo suplementado com AGPI e o grupo

suplementado com AGPI + MVM. No entanto, após 15 semanas, ambos os grupos mostraram melhorias significativas nos sintomas nucleares da PHDA, avaliados pelos pais segundo a escala de Conner, em comparação com o grupo placebo. Estes sintomas incluem a falta de atenção, hiperactividade e impulsividade.⁽⁵⁸⁾

É possível concluir que, de um modo geral, os estudos desenvolvidos mostram que a suplementação em AGPI parece melhorar os sintomas de PHDA em pelo menos algumas crianças. É essencial o desenvolvimento de novos estudos controlados, de maiores dimensões, para confirmar estes resultados e determinar os benefícios da suplementação como abordagem complementar no tratamento.

7.5 Outros Nutrientes

Também têm sido estudados os possíveis benefícios da suplementação de outros nutrientes nos sintomas da PHDA.

A **vitamina B6** (piridoxina) é um co-factor essencial para a maioria das vias metabólicas dos aminoácidos, incluindo as vias de descarboxilação da dopamina, adrenalina e serotonina. Coleman relatou que a vitamina B6 melhorava o comportamento de algumas crianças com PHDA num estudo duplamente cego que comparava a administração de piridoxina, metilfenidato e placebo.⁽⁵⁹⁾ Coleman *et al* detectaram que algumas crianças hiperactivas tinham níveis de serotonina baixos e que a suplementação em vitamina B6 beneficiava os sintomas comportamentais enquanto trazia os níveis de serotonina para valores normais.

A **Carnitina** é um pequeno péptido que liga ácidos gordos na mitocôndria sendo importante na produção de energia. Tem sido mostrado que reduz a hiperactividade e impulsividade em roedores, diminui danos neurológicos e promove o metabolismo dos ácidos gordos. A forma acetil L-carnitina é mais facilmente absorvida no cérebro.⁽³⁰⁾

Em 2002, um ensaio duplamente cego, controlado com placebo, detectou melhorias nas escalas de avaliação dos pais e professores em 13 das 24 crianças diagnosticadas com PHDA (6 a 13 anos), após a suplementação em carnitina.⁽⁶⁰⁾

No entanto, um estudo mais recente sobre a suplementação em acetil L-carnitina em 112 crianças (5 a 12 anos) detectou resultados mais complexos. Arnold *et al* detectaram melhorias no défice de atenção apenas num subtipo destas crianças. Assim concluíram que a suplementação em acetil L-carnitina parece segura mas sem efeitos na população global com PHDA.⁽⁶¹⁾

Picnogenol é um extracto da casca de um tipo específico de pinheiro (pinheiro marítimo francês) com propriedades anti-oxidantes. Contém compostos polifenólicos concentrados, responsáveis pelos seus efeitos. Pensa-se também que melhora a circulação sanguínea no cérebro.⁽¹¹⁾

Em 2006, um estudo duplamente cego, controlado com placebo, investigou os efeitos da suplementação com Picnogenol nos sintomas da PHDA, numa amostra de 61 crianças. Após a suplementação com 1mg/kg por dia de Picnogenol ou placebo durante um período de 1 mês, o grupo activo mostrou melhorias na atenção, hiperactividade e coordenação visual-motora, em comparação com o grupo placebo. Estas melhorias desapareceram quando as crianças foram reavaliadas após 1 mês sem a suplementação.⁽⁶²⁾ O mesmo grupo de investigadores descobriu que a administração de Picnogenol reduzia os

biomarcadores de stress oxidativo e os danos oxidativos no DNA destas crianças, o que estava associado com a melhoria dos sintomas.⁽⁶³⁾

8. Açúcar e PHDA

A ideia de que os açúcares refinados têm um efeito adverso no comportamento é bastante vulgar entre os pais e o público leigo. É comum a percepção de que a ingestão de demasiado açúcar leva a um comportamento hiperactivo.⁽⁶⁴⁾ No entanto, são poucos os estudos que suportam uma associação entre a quantidade de açúcar ingerido e a hiperactividade. Estudos desenvolvidos em animais sugeriram uma sensibilidade cruzada entre o açúcar e as anfetaminas de tal forma que ratos sensibilizados com anfetamina responderam ao açúcar com hiperactividade e vice-versa.⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾

A investigação científica da relação entre o açúcar ingerido e o comportamento tem por base duas teorias. A primeira sugeria que a hiperactividade resultava de uma possível alergia ao açúcar refinado. A segunda sugeria que algumas crianças experienciavam uma hipoglicemia reactiva após a ingestão de açúcar.⁽⁶⁴⁾ Em 1995, Wolraich desenvolveu uma revisão sistemática de 16 estudos duplamente cegos, controlados com placebo, determinando o efeito de determinada quantidade de açúcar no comportamento. Wolraich concluiu que o açúcar não tinha efeito no comportamento e na performance cognitiva das crianças, apesar de não excluir a possibilidade de um efeito em subgrupos específicos de crianças.⁽⁶⁷⁾ No entanto, estes estudos apresentavam determinadas limitações que poderiam mascarar o efeito do açúcar no comportamento. Por exemplo, a dose de sacarose pode ter sido muito baixa para provocar efeitos mensuráveis. A maioria dos estudos usou 1.75g a 2g de

sacarose por Kg de peso. Numa criança de 30Kg seria 52g a 60g de açúcar ou 13 a 15 colheres de chá. Uma criança nos Estados Unidos consome aproximadamente 40 a 50 colheres de chá de açúcar por dia. Para estas crianças, 2g/Kg de açúcar poderia não ser suficiente para causar efeitos no comportamento.⁽⁶⁷⁾

Apesar da falta de suporte geral para esta hipótese, a crença dos pais no papel do açúcar na hiperactividade das crianças é ainda comum.

9. Aditivos Alimentares e Intolerâncias Alimentares na PHDA

Em meados dos anos 70, Benjamin Feingold afirmou que cerca de metade das crianças com PHDA eram sensíveis a aditivos alimentares (corantes, conservantes e flavours artificiais) e a salicilatos que ocorrem naturalmente em alguns alimentos.⁽⁶⁸⁾ O Programa de Feingold baseava-se numa dieta de eliminação, cuja implementação ocorria em duas fases. A primeira fase consistia em eliminar da dieta conservantes, corantes e flavours artificiais e salicilatos. Após comprovação de uma resposta positiva à primeira fase, a qual deveria ter a duração de pelo menos 4 a 6 semanas, avançava-se para a segunda fase. Durante esta fase eram reintroduzidos gradualmente na dieta os alimentos eliminados na primeira fase. Assim seria possível identificar progressivamente os alimentos prejudiciais ao bem-estar da criança com PHDA.⁽⁶⁸⁾

Seguiram-se numerosos estudos que vieram suportar ou contrapor a hipótese de Feingold. Alguns estudos duplamente cegos designados para testar a hipótese de Feingold apresentaram resultados negativos. No entanto, constatou-se que, na maioria destes estudos, a dosagem de aditivos administrada era bastante inferior à que é consumida habitualmente nos alimentos.⁽⁶⁹⁾ Constatou-se também que estes estudos apenas avaliavam os efeitos da eliminação de corantes e não a eliminação conjunta de corantes, conservantes e flavours. As crianças são sensíveis a diversos aditivos alimentares pelo que seria difícil provocar alterações comportamentais quando apenas uma das variáveis é excluída.⁽⁷⁰⁾ Boris afirmou que “estudos de eliminação de um só agente tendem a revelar melhorias limitadas ou uma ausência total de melhorias, enquanto que estudos de eliminação de múltiplos agentes são quase universalmente bem sucedidos”.⁽⁷¹⁾

Os trabalhos desenvolvidos por Boris e Mandel, Egger e Carter vieram suportar a hipótese de Feingold. Estes desenvolveram estudos duplamente cegos onde as crianças diagnosticadas com PHDA foram submetidas a dietas altamente restritivas, revelando que metade ou mais das crianças estudadas eram afectadas negativamente por esses alimentos/aditivos.⁽⁷¹⁻⁷³⁾ Não se sabe se as melhorias nos sintomas da PHDA estão relacionadas com alergias alimentares concretas, dado que não se realizaram testes de alergias nos estudos mencionados. Assim, apenas se pode dizer que algumas intolerâncias a determinados alimentos e/ou aditivos parecem estar relacionados com a severidade dos sintomas da PHDA, numa proporção significativa de crianças.

Os diversos estudos realizados envolvendo intervenções nutricionais em crianças com PHDA e os seus resultados inconsistentes têm vindo a gerar uma grande controvérsia em torno deste tema. No entanto, apesar das dificuldades metodológicas e da variação interindividual, estudos recentes têm encontrado associações positivas.

Em 2007, investigadores Britânicos desenvolveram um estudo duplamente cego, controlado com placebo, com o objectivo de testar os efeitos do conservantes e corantes artificiais nos sintomas de hiperactividade em 153 crianças com 3 a 4 anos de idade e em 144 crianças com 8 a 9 anos de idade. Os aditivos alimentares foram retirados da alimentação das crianças por um período de 6 semanas. De seguida estas consumiram bebidas com os conservantes e corantes artificiais ou bebidas placebo. Os investigadores encontraram um aumento significativo nos sintomas de hiperactividade nos dois grupos de crianças, após consumirem as bebidas com os aditivos alimentares.⁽⁷⁴⁾ Estes resultados vieram confirmar os resultados obtidos num estudo semelhante,

realizado em 2004, numa amostra crianças da população geral, com 3 anos de idade.⁽⁷⁵⁾

Também em 2004, uma meta-análise de 15 estudos duplamente cegos, focados especialmente em corantes artificiais, concluiu que estes aditivos alimentares contribuíam para a sintomatologia comportamental das crianças hiperactivas.⁽⁷⁶⁾

Assim, é possível concluir que as pesquisas desenvolvidas têm mostrado uma relação consistente entre a ingestão de corantes artificiais e/ou conservantes e os sintomas da PHDA.⁽¹⁷⁾

.

10. Conclusão

As pesquisas realizadas até à data indicam que a nutrição e alimentação podem desempenhar um papel na hiperactividade e nos problemas de atenção/concentração associados à PHDA em crianças.⁽¹¹⁾

Existe evidência de que a malnutrição precoce pode ter efeitos adversos no desenvolvimento da função cognitiva das crianças, incluindo a atenção. O cérebro em desenvolvimento da criança necessita, continuamente, de uma nutrição adequada para o seu desenvolvimento e funcionamento.⁽²⁷⁾

A prevalência da PHDA tem aumentado drasticamente ao longo dos anos. As razões para este aumento não são claras. Tendo em conta que alterações genéticas provavelmente não contribuíram para este aumento, é possível que tenham sido alterações ambientais responsáveis pela diminuição da capacidade de concentração e de auto-regulação das crianças, das quais se destacam a exposição pré e pós natal a toxinas e factores nutricionais. Ao longo dos anos a alimentação das crianças tem sofrido alterações e na sociedade actual estas têm um consumo elevado de fast food, gordura saturada, produtos processados e um baixo consumo de frutos e legumes.⁽¹⁷⁾

A etiologia desta perturbação é complexa e multifactorial o que dificulta grandemente a criação de um protocolo terapêutico universal. De modo a otimizar o tratamento destas crianças, todas as possibilidades devem ser exploradas em modelos de pesquisa multidisciplinares, de modo a considerar todos os factores potenciais.⁽³⁾

A terapia da PHDA volta-se, essencialmente, para o uso de psicoestimulantes. No entanto, a preocupação crescente relativamente à sua segurança e aos efeitos secundários da sua utilização a longo prazo, levaram as

famílias a procurar métodos alternativos de tratamento dos sintomas, onde a nutrição desempenha um papel importante.

Diversos estudos comprovam que uma abordagem terapêutica que integre alterações dietéticas específicas, contribui significativamente para a redução de alguns sintomas, o que poderá permitir uma prescrição de fármacos melhor adaptada às necessidades do doente.⁽²⁷⁾

Vários estudos mostram que, crianças com níveis baixos de zinco, ferro e magnésio, podem beneficiar com a suplementação nestes nutrientes.^(31, 40, 42)

Existem também algumas indicações de que a suplementação com Pycnogenol pode melhorar alguns sintomas, no entanto são necessários mais estudos.⁽⁶³⁾

De um modo geral, os estudos desenvolvidos mostram que a suplementação em AGPI parece melhorar os sintomas de PHDA em pelo menos algumas crianças. No entanto, são necessários mais estudos, realizados em amostras de maiores dimensões, para identificar os níveis óptimos destes nutrientes.⁽²⁹⁾

Até hoje, as evidências mais fortes referem-se às intolerâncias a determinados aditivos alimentares. A generalidade das crianças com PHDA beneficia com a eliminação de agentes alergizantes e dos alimentos aos quais apresenta intolerância.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

A resposta individual é um factor importante que deve ser considerado no tratamento das crianças com PHDA. Cada caso tem características distintas, com diferentes sensibilidades a alimentos e/ou aditivos alimentares. Assim, em cada criança com esta perturbação, deveriam ser estudados quais os alimentos e/ou

componentes prejudiciais. Os alimentos e componentes aos quais a criança apresenta reacções de sensibilidade deveriam então ser excluídos.⁽¹⁰⁾

Newmark considera que a abordagem nutricional deve abordar os seguintes aspectos: discussão detalhada com as crianças e suas famílias sobre alimentação saudável; recomendar às famílias para eliminarem corantes e conservantes da dieta das crianças tanto quanto possível; explorar a possível existência de sensibilidades alimentares nas crianças e procurar outros sinais de atopia, asma e eczema; verificar os níveis de zinco e ferritina sérica, se estiverem baixos adicionar tratamento apropriado; tratar as crianças com ácidos gordos essenciais.⁽¹⁷⁾

Assim, uma intervenção terapêutica multidisciplinar inclui não só a terapia farmacológica mas também a terapia nutricional e a terapia comportamental.⁽¹⁷⁾

Numa abordagem terapêutica mais abrangente deve-se também ter em conta outras variáveis associadas a esta perturbação como a exposição a chumbo, mercúrio, pesticidas e a exposição pré-natal ao tabaco.⁽¹⁹⁾ Assim torna-se importante criar um ambiente envolvente o mais despoluído possível de modo a reduzir a exposição das crianças a metais pesados e a todas as substâncias capazes de produzir reacções adversas (fumo do cigarro, pesticidas).⁽²¹⁾

Análise Crítica

A PHDA é uma perturbação complexa e heterogénea pelo que necessita de uma intervenção terapêutica completa e individualizada. É essencial compreender os factores envolvidos na sua etiologia de modo a identificar qual o tratamento mais adequado.

Os vários estudos realizados mostram que a nutrição desempenha um papel importante na abordagem terapêutica, no entanto, há uma clara necessidade de se realizarem mais estudos controlados, em amostras de grandes dimensões, de modo a determinar o papel concreto da suplementação e das modificações alimentares no tratamento das crianças com esta perturbação.

São também necessários estudos de longa duração, que acompanhem as crianças ao longo do seu crescimento, tendo em conta que o neurodesenvolvimento está envolvido na etiologia desta perturbação. Deste modo seria também possível verificar os efeitos da terapia nutricional a longo prazo.

Tendo em conta que ainda não existem critérios uniformes na terapia nutricional desta perturbação é importante promover e explicar a importância de uma alimentação saudável, equilibrada e variada às famílias destas crianças, de modo a que estas tenham uma ingestão adequada de vitaminas, minerais e ácidos gordos essenciais, permitindo evitar ou suprir possíveis carências nestes nutrientes. De igual modo, é também fundamental despromover o consumo de alimentos ricos em aditivos alimentares sintéticos como corantes e conservantes, geralmente e infelizmente tão apelativos às crianças.

É crescente a evidência de que a PHDA resulta de uma associação entre factores genéticos, neurobiológicos e ambientais, contudo, é precisamente por

não se conhecerem as causas concretas desta perturbação que se torna tão difícil desenvolver estratégias para a sua prevenção.

Sabendo que uma nutrição inadequada das mães durante a gravidez pode também estar implicada no desenvolvimento de problemas cognitivos nas crianças, muitas vezes associados à PHDA, torna-se extremamente importante a optimização da nutrição das mulheres em idade fértil.

Assim, de modo a evitar possíveis problemas do desenvolvimento, seria importante adoptar como medida preventiva a educação e a promoção de uma alimentação saudável tanto em mulheres grávidas como nas crianças ao longo do seu crescimento. É importante incutir hábitos alimentares e de vida saudáveis que se mantenham ao longo do seu desenvolvimento.

Nas crianças já diagnosticadas com PHDA, a terapia nutricional deverá ser incluída numa intervenção terapêutica multidisciplinar, o mais completa e eficaz possível.

Referências Bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/data.html>.
2. Taylor EA. Childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry*. 1986; 149:562-73.
3. Kidd PM. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children: rationale for its integrative management. *Altern Med Rev*. 2000; 5(5):402-28.
4. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998; 39(1):65-99.
5. Greenhill LL. Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 Suppl 7:31-41.
6. Root li RW, Resnick RJ. An update on the diagnosis and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children. *Professional Psychology: Research and Practice*. 2003; 34(1):34-41.
7. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A life-span perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998; 59(SUPPL. 7):4-16.
8. Simeon JG, Wiggins DM. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*. 1993; 38(6):443-8.
9. Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, et al. Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(8):1028-40.
10. Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2003; 28(1):63-75.
11. Sinn N. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutrition Reviews*. 2008; 66(10):558-68.
12. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Forth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2002.
13. Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004-2006. *Vital Health Stat 10*. 2008; (237):1-14.
14. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29(4):546-57.
15. Bradley JD, Golden CJ. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev*. 2001; 21(6):907-29.
16. Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol*. 1992; 8(1):30-6.
17. Newmark SC. Nutritional intervention in ADHD. *Explore (NY)*. 2009; 5(3):171-4.
18. Richardson AJ. Clinical trials of fatty acid treatment in ADHD, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2004; 70(4):383-90.
19. Curtis LT, Patel K. Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Altern Complement Med*. 2008; 14(1):79-85.

20. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(12):1904-9. 1764142.
21. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr.* 2002; 23(1 Suppl):S13-22.
22. Tuthill RW. Hair lead levels related to children's classroom attention-deficit behavior. *Arch Environ Health.* 1996; 51(3):214-20.
23. Munoz H, Romiew I, Palazuelos E, Mancilla-Sanchez T, Meneses-Gonzalez F, Hernandez-Avila M. Blood lead level and neurobehavioral development among children living in Mexico City. *Arch Environ Health.* 1993; 48(3):132-9.
24. Nigg JT, Knettnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry.* 2008; 63(3):325-31. 2818788.
25. Cheuk DK, Wong V. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in Chinese children. *Neuropediatrics.* 2006; 37(4):234-40.
26. Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(1):122-7. 1797845.
27. Lecours AR, Mandujano M, Romero G. Ontogeny of brain and cognition: relevance to nutrition research. *Nutr Rev.* 2001; 59(8 Pt 2):S7-11; discussion S11-2.
28. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr.* 2000; 130(2S Suppl):493S-95S.
29. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2006; 18(2):155-72.
30. Glanzman M. ADHD and nutritional supplements. *Current Attention Disorders Reports.* 2009; 1(2):75-81.
31. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005; 15(4):619-27.
32. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S, Deger O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28(1):181-90.
33. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC Psychiatry.* 2004; 4:9. 400741.
34. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr.* 2003; 133(11 Suppl 2):3927S-31S.
35. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(12):1113-5.
36. Oner O, Alkar OY, Oner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int.* 2008; 50(1):40-4.
37. Konofal E, Cortese S. Lead and neuroprotection by iron in ADHD. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(8):A398-9; author reply A99. 1940080.

38. Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med.* 2007; 8(7-8):711-5.
39. Oner P, Dirik EB, Taner Y, Caykoylu A, Anlar O. Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 213(3):269-76.
40. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, et al. Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children [doi: DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.014]. *Pediatric Neurology.* 2008; 38(1):20-26.
41. Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res.* 1997; 10(2):143-8.
42. Starobrat-Hermelin B, Kozielec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res.* 1997; 10(2):149-56.
43. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(5):545S-48S.
44. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res.* 2006; 19(1):46-52.
45. Salem N, Jr., Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids.* 2001; 36(9):945-59.
46. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci.* 2000; 18(4-5):383-99.
47. Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry.* 2006; 18(2):107-18.
48. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75(4-5):259-69.
49. Colquhoun I, Bunday S. A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses.* 1981; 7(5):673-9.
50. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62(4):761-8.
51. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(1 Suppl):327S-30S.
52. Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem.* 2004; 15(8):467-72.
53. Mitchell EA, Lewis S, Cutler DR. Essential fatty acids and maladjusted behaviour in children. *Prostaglandins Leukot Med.* 1983; 12(3):281-7.
54. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr (Phila).* 1987; 26(8):406-11.

55. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(2):233-9.
56. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*. 2003; 38(10):1007-21.
57. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005; 115(5):1360-6.
58. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2007; 28(2):82-91.
59. Coleman M, Steinberg G, Tippet J, Bhagavan HN, Coursin DB, Gross M, et al. A preliminary study of the effect of pyridoxine administration in a subgroup of hyperkinetic children: a double-blind crossover comparison with methylphenidate. *Biol Psychiatry*. 1979; 14(5):741-51.
60. Van Oudheusden LJ, Scholte HR. Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 67(1):33-8.
61. Arnold LE, Amato A, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, Ramadan Y, et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) in attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-site, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007; 17(6):791-802.
62. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, Cinovsky K, Skodacek I, Suba J, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15(6):329-35.
63. Chovanova Z, Muchova J, Sivonova M, Dvorakova M, Zitnanova I, Waczulikova I, et al. Effect of polyphenolic extract, Pycnogenol, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder. *Free Radic Res*. 2006; 40(9):1003-10.
64. Rojas NL, Chan E. Old and new controversies in the alternative treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005; 11(2):116-30.
65. Avena NM, Hoebel BG. A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience*. 2003; 122(1):17-20.
66. Avena NM, Hoebel BG. Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 74(3):635-9.
67. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA*. 1995; 274(20):1617-21.
68. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs*. 1975; 75(5):797-803.
69. Rippere V. Food additives and hyperactive children: a critique of Conners. *Br J Clin Psychol*. 1983; 22 Pt 1:19-32.
70. Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study. *J Pediatr*. 1994; 125(5 Pt 1):691-8.

71. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy*. 1994; 72(5):462-8.
72. Egger J, Carter CM, Graham PJ, Gumley D, Soothill JF. Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *Lancet*. 1985; 1(8428):540-5.
73. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ, et al. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child*. 1993; 69(5):564-8. 1029619.
74. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9598):1560-7.
75. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child*. 2004; 89(6):506-11. 1719942.
76. Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr*. 2004; 25(6):423-34.

