



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
CAMPUS REITOR EDGAR SANTOS
CURSO DE NUTRIÇÃO

KELMA DE ANDRADE WOBIDO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS**

Barreiras - Bahia
2020

KELMA DE ANDRADE WOBIDO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS**

Artigo apresentado junto ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Oeste da Bahia, como requisito para aprovação no componente curricular CBS2040 – Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof.^a Dr^a. Danielle Cristina Guimarães da Silva

Coorientador: Prof.^o Dr. Marcos Pereira Santos

Barreiras - Bahia
2020

KELMA DE ANDRADE WOBIDO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS**

Artigo apresentado junto ao Curso de Nutrição da
Universidade Federal do Oeste da Bahia, como requisito para
aprovação no componente curricular CBS2040 – Trabalho de
Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Danielle Cristina Guimarães da Silva

Coorientador: Prof.^o Dr. Marcos Pereira Santos

Data da aprovação: 07/02/2020

Banca examinadora:

Professora Dr. Danielle Cristina Guimaraes da Silva – Orientadora
Doutora em Ciência da Nutrição pela Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Mestre em Ciências dos Alimentos pela Universidade Federal de Lavras (UFLA)
Docente na Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB)

Professor Dr. Marcos Pereira Santos
Doutor em Saúde Pública/Epidemiologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Docente no Instituto de Saúde Coletiva na Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof. Ana Maria Fernandes Viana
Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)
Mestre em Saúde e Nutrição pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)
Docente Substituta na Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB)

Barreiras - Bahia
2020

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que coloca em nossas vidas obstáculos que às vezes julgamos impossíveis, mas que ao superá-los, identificamos a tamanha força que dele recebemos.

A minha família, meu esposo Rogério e minhas filhas Karoliny e Dominick, por entenderem a minha ausência, por encorajar-me e não deixar desistir nas horas difíceis, minha profunda admiração e orgulho.

Toda a minha gratidão ao corpo docente e, em especial, a meus orientadores, Prof.^a. Dr^a. Danielle Cristina Guimaraes da Silva e Prof. Dr. Marcos Pereira, pela paciência, compreensão, dedicação e conhecimento compartilhado durante a minha formação acadêmica.

A minha professora que no decorrer do curso tornou-se amiga Marcela de Sa Barreto da Cunha, pelas palavras de apoio, pela atenção e pelo cuidado de sempre.

As amigas que fiz durante esta caminhada, Luana, Danila, Débora, Gervana, Cintia e Thainá, por compartilharem comigo tantos momentos de angustias, descobertas e aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado, minha eterna gratidão.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de pesquisa a
minha família, mãe, esposo e filhas,
pelo apoio, carinho, paciência e
cuidado, me impulsionando e
encorajando a seguir em frente.
Obrigada por tanto.

RESUMO

Os ácidos graxos poliinsaturados têm sido considerados como importantes nutrientes na dieta de indivíduos com o Transtorno do Espectro Autista (TEA), no entanto, observa-se pouca evidência sobre o efeito desse nutriente na melhoria de sintomas do TEA. Nessa perspectiva, o objetivo desta revisão com metanálise foi investigar a eficácia da suplementação de ômega-3 e ômega-6 em indivíduos com TEA. Ensaios clínicos foram pesquisados em 6 bases de dados, sem restrição de período de publicação ou idioma. A diferença absoluta de média foi utilizada como medida de sumarização dos estudos selecionados. Foram identificados 1120 artigos nas bases de dados, dos quais 13 artigos foram incluídos na revisão. Os estudos selecionados foram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e aberto, com amostras de 13 a 73 participantes, médias de idade entre 5 e 14 anos e tempo de acompanhamento dos participantes variando de 1,5 a 30 meses. Os resultados dos parâmetros sumarizados na metanálise não evidenciaram efeito de melhoria dos sintomas do TEA (WMD= -0,01 IC95%=-0,70 - 0,69). Diante disso, a suplementação de Ácidos Graxos Poliinsaturados (AGP) em portadores de TEA como tratamento adjuvante nutricional não apresentou efeito positivo no tratamento dos sinais e sintomas.

Palavras-chave: Autismo, TEA, ácidos graxos poli-insaturados, ômega-3, ômega-6, suplementação.

ABSTRACT

Polyunsaturated fatty acids have been considered as important nutrients in the diet of individuals with Autistic Spectrum Disorder (ASD), however there is little evidence about the effect of this nutrient in improving ASD symptoms. In this perspective, the objective of this review with meta-analysis was to investigate the effectiveness of omega-3 and omega-6 supplementation in individuals with ASD. Clinical trials were searched in 6 databases, with no restriction on publication period or language. The absolute mean difference was used as a summary measure of the selected studies. 1120 articles were identified in the databases, of which 13 articles were included in the review. The selected studies were randomized, double-blind and open clinical trials, samples of 13 to 73 participants, mean ages between 5 and 14 years and follow-up time for participants ranging from 1.5 to 30 months. The results of the parameters summarized in the meta-analysis did not show an effect of improving the symptoms of ASD (WMD = -0.01 CI95% = - 0.70 - 0.69). Therefore, the supplementation of Polyunsaturated Fatty Acids (AGP) in ASD patients as nutritional adjuvant treatment did not have a positive effect in the treatment of signs and symptoms.

Keywords: Autism, TEA, polyunsaturated fatty acids, omega-3, omega-6, supplementation.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
METODOLOGIA.....	11
Base de dados.....	11
Critérios de elegibilidade	11
Critérios para exclusão dos estudos	11
Seleção dos estudos	12
Coleta de dados	12
Síntese dos resultados	12
RESULTADOS	14
Caracterização e síntese qualitativa dos estudos selecionados	14
Resultados da Metanálise.....	19
DISCUSSÃO	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
APÊNDICES	27

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um grupo de desordens neurológicas que afetam o desenvolvimento, surgem precocemente entre dois e três anos de idade e é caracterizado por déficit nas interações sociais e comunicativas, bem como atividades repetitivas e estereotipadas (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIE, 2017).

Estima-se, para as duas últimas décadas que cerca de 1% a 2% da população mundial apresentava o TEA, sendo mais prevalente em homens do que em mulheres (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2013). Indivíduos com o TEA possuem um desenvolvimento neural e comportamentos cognitivos incomuns, como dificuldades em processamentos de informações, sensibilidade auditiva, dificuldade em dominar a linguagem e dicção, sociabilidade restrita e repetitiva (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2013).

Indivíduos diagnosticados com TEA, principalmente crianças, tendem a ser seletivos com alimentos e, portanto, para que haja uma nutrição adequada e equilibrada pode ser necessário o uso de suplementos nutricionais (SANDBERG; SPRITZ, 2017). Neste sentido, o a suplementação de ácidos graxos poliinsaturados podem beneficiar a saúde de indivíduos com o TEA, pois seu uso está associado com a redução da ocorrência de morbimortalidades, como doenças cardiovasculares, inflamatórias, osteoarticulares e neurológicas (CALDER; YAQOOB, 2009; RIMM et al. 2018).

Vale ressaltar que estudos evidenciam anormalidades nas concentrações séricas de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 em portadores de distúrbios psiquiátricos como o TEA. Essas alterações podem ser explicadas pelas hipóteses de que indivíduos que apresentam este transtorno apresentam baixo consumo alimentar de ômega-3 devido a sua seletividade, bem como distúrbios no metabolismo destes ácidos graxos e alterações na incorporação dos mesmos nas membranas celulares (BRIGANDI et al., 2015; VANCASSEL et al., 2001; MOSTAFA et al. 2015).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 alfa-linolênico (18:3n-3, AAL) e ômega-6 linoléico (18:2n-6, AL) são nomenclaturas destinadas aos ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) devido ao número de insaturações. Esses ácidos possibilitam a síntese do ácido araquidônico (ARA) e docosaenóico (DHA), que são ácidos graxos de cadeia longa, essenciais para o desenvolvimento e funcionamento do cérebro e de outros órgãos. São considerados essenciais por não serem produzidos pelo organismo, sendo obtidos através da alimentação (MARTINS et al., 2008).

Além de serem agentes precursores do ARA e DHA, os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 têm sido relacionados ao TEA devido às funções que estes desempenham nas neurotransmissões, estruturas da membrana celular, imunidade, processo inflamatório e estresse oxidativo (MCNAMARA et al., 2010; WITTE et al., 2013; PU et al., 2013). Apesar da possível relação entre o ômega 3 e o TEA, poucos são os estudos que procuraram fazer uma síntese e analisar sistematicamente as evidências sobre esta temática. Diante disso, esta revisão visa analisar o efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados em portadores do TEA.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática e metanálise conforme as normas do PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-Analyses*, sobre intervenções que avaliaram o efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados em portadores do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Com registro na base International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o protocolo CRD42020146116.

Base de dados

Para as buscas de artigos, revisores independentes (K. A. W. e M. P.) utilizaram as bases eletrônicas: PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Science Direct, SciELO, Lilacs e Cochrane. Foram identificadas as publicações registradas com o uso de descritores: “*autismo*”, “*ácidos graxos poliinsaturados*”, “*ômega-3*”, “*ômega-6*”, “*transtorno do espectro autista*”, e “*suplementação*”, sem restrição de período e idioma para seleção dos estudos (Tabela S1).

Critérios de elegibilidade

Foram adotados como critérios de inclusão os estudos que, de acordo com a Estratégia PICO (Paciente; Intervenção; Comparação; Outcome/desfecho). Nessa direção, adotou-se como critérios de inclusão:

Estudos de intervenção: ensaios clínicos e ensaios comunitários envolvendo crianças e/ou adolescentes (até 18 anos de idade), que analisaram a suplementação de ômega-3 e ômega-6; e realizaram as comparações: grupos sem suplementação ácidos graxos poli-insaturados *versus* grupo com suplementação; e, que avaliaram o efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados na redução dos sinais e sintomas TEA.

Critérios para exclusão dos estudos

Após a leitura completa dos estudos, foram excluídos os seguintes:

- a) Desenho de estudo observacional;
- b) Revisões de literatura, comunicação e editorial.

Seleção dos estudos

Os artigos identificados nas bases de dados foram selecionados por revisores independentes (K.A.W. e M. P. S.), os quais realizaram: a pesquisa dos estudos, a leitura do título de cada estudo identificado e a coleta de dados com os critérios de elegibilidade e variáveis de interesse.

Adicionalmente, a lista de referências dos artigos e das revisões sobre a temática em questão foi avaliada no sentido de identificar trabalhos não indexados nas bases de dados, mas que seriam pertinentes para inclusão nesta revisão. As publicações selecionadas foram gerenciadas no Mendeley, com remoção das duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Coleta de dados

As variáveis pertinentes foram sistematizadas em planilha do Excel (Tabela 1), sendo elas:

- a) Identificação dos autores;
- b) Ano de publicação;
- c) País de publicação;
- d) Design de estudo;
- e) Duração, em meses;
- f) Número total de participantes;
- g) Quantidade de participantes pertencentes ao grupo de intervenção;
- h) Número de homens do grupo de intervenção;
- i) Média de idade das pessoas pertencentes ao grupo de intervenção;
- j) Dose de tratamento do grupo intervenção;
- k) Concentração de ômega-3 e ômega-6, antes e depois da suplementação;
- l) Técnica de dosagem da suplementação dos ácidos graxos poli-insaturados;

Síntese dos resultados

O desfecho primário foram as alterações na classificação de gravidade do TEA, segundo as escalas utilizadas, ou alterações nos sintomas comportamentais secundários do TEA, incluindo o ABC, Sistema de Avaliação de Comportamento para Crianças (BASC) e Escala de Responsividade Social (SRS).

Os dados apresentados em números absolutos e em tabelas de dupla entrada foram realizados análises descritivas e metanalíticas, sendo utilizada a diferença de média (WMD) e o intervalo de confiança como medidas de sumarização. Foi utilizado o teste estatístico Q de Cochran e o teste de inconsistência (I^2) para a verificação da heterogeneidade e consistência dos estudos. Para avaliação do viés de publicação foi considerado o número mínimo de 8 estudo para o modelo de regressão de Egger e avaliação do gráfico de funil.

Os resultados obtidos foram apresentados por meio de gráfico *Forest Plot*. O módulo *metan* do programa estatístico STATA 12 (*Stata Corp, College Station*) foi utilizado para análise de dados.

RESULTADOS

Caracterização e síntese qualitativa dos estudos selecionados

Foram identificados 1120 artigos nas bases de dados, dos quais 77 foram selecionados para avaliar sua elegibilidade e 13 artigos foram incluídos na metanálise (Figura 1) (AMMINGER et al., 2007; POLITI et al., 2008; MEIRI et al., 2009; BENT et al., 2011; YUI et al. 2012; BENT et al., 2014; VOIGT et al., 2014; YUI et al., 2015; OOI et al., 2015; MANKAD et al., 2015; PARELLADA et al. 2017; KEIM et al. 2018; MAZAHERY et al. 2019). Os motivos de exclusão foram os seguintes (Tabela S2): revisões de literatura (51 artigos), relato de caso (1), estudo observacional (8) e estudo experimental em ratos (4).

Os estudos selecionados foram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e aberto. Foram realizados em quatro dos seis continentes, sendo os continentes europeu e americano com os maiores números de publicações, correspondendo a 4 artigos, ambos. Ademais, apresentam ano de publicação que varia de 2007 a 2019, amostras de 13 a 73 participantes, médias de idade entre 5 e 14 anos e tempo de acompanhamento dos estudos variando de 1,5 a 30 meses. As variáveis investigadas nos estudos inclusos e tabulados foram: autor, ano, amostra, duração do estudo em meses, tipo de placebo, tipo de intervenção, grupo etário, resultado para o parâmetro avaliado, tipo de estudo, escala utilizada, país do estudo e número de homens presentes na amostra, conforme descritos nas Tabelas 1 e 2.

Por conseguinte, observou-se a que a maioria dos artigos utilizaram a escala *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) para avaliação dos sintomas do autismo (N= 6), que apresenta 58 itens divididos em cinco subescalas: irritabilidade, agitação e choro, letargia e esquiva social, comportamento estereotipado, hiperatividade e fala inapropriada (AMAN; SINGH; TURBOTT, 1987). O tempo de duração dos estudos variou de 1,5 a 30 meses, sendo mais predominante a avaliação em crianças e em indivíduos do sexo masculino. Além disso, a formulação de ômega-3 em cápsula foi a mais utilizada pelos estudos (n = 7). A análise qualitativa dos estudos mostrou que a maioria dos estudos (7) apresentaram efeitos positivos da suplementação de ômega-3 nos sinais e sintomas do autismo (Tabela 2). Em 5 estudos registou-se ausência de associação.

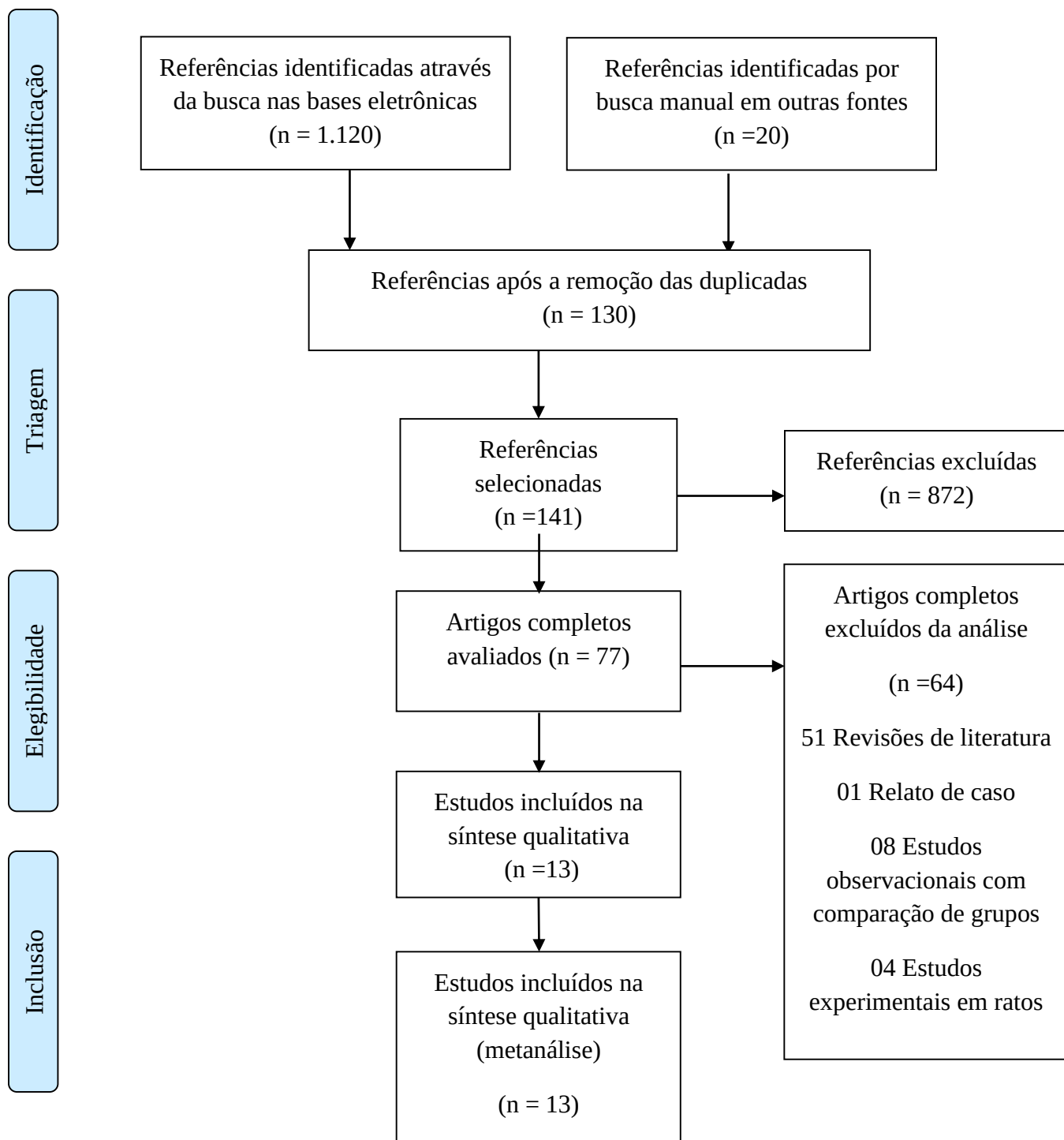


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos sobre o efeito da suplementação com ácidos graxos poliinsaturados no transtorno do espectro autista.

Tabela 1. Caracterização de ensaios clínicos selecionados para revisão sistemática sobre efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados em portadores de TEA.

Autor (Ano)	Grupo etário	Tipo de estudo	Escala de avaliação do autismo	País	Número de homens
Amminger et al. (2007)	5-17 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	ABC	Áustria	13
Bent et al (2011)	3-8 anos	Randomizado e controlado	ABC + BASC + CGI-I	Califórnia	NA
Bent et al (2014)	5-8 anos	Randomizado e controlado	ABC-H	Califórnia	50
Keim et al (2018)	18-38 meses	Randomizado, totalmente cego, controlado por placebo	NA	Inglaterra	21
Mankad et al (2015)	2-5 anos	Randomizado, controlado com placebo	PDDBI + BASC + VABS-II + PLS-4 + CGI-I	Canadá	28
Mazahery et al (2019)	2.5-8 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	SRS-2 + SPM + ABC + BPFAS	Nova Zelândia	60
Meiri et al (2009)	4-7 anos	Piloto aberto	CARS + CGI-I + CPRS + ATEC	Israel	NA
Parellada et al (2017)	5-17 anos	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado	SRS	Espanha	57
Politi. et al. (2008)	18-40 anos	Ensaio aberto	NA	Itália	15
Yui et al (2015)	5-21 anos	Duplo-cego, controlado por placebo	NA	Japão	20
Yui et al (2012)	6-28 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	SRS score + ABC	Japão	12
Oii et al (2015)	7-18 anos	Piloto aberto	WISC-IV + WPPSI + SRS-P + CBCL	Cingapura	36
Voigt et al (2014)	3-10 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	CGI-I + ABC + BASC + CDI + CARS	Minnesota	40

ABC e ABC-H: Aberrant Behavior Checklist; BASC: Behavior Assessment System for Children; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; PDDBI: Pervasive Developmental Disorders Behavioral Inventory; VABS-II: Adaptive Behavior Scale; PLS-4: Preschool Language Scale; SRS-2: Social Responsiveness Scale, Second Edition; SPM: Sensory Processing Measures; BPFAS: Behavioural Paediatrics Feeding Assessment Scale; CARS: Childhood Autism Rating Scale; CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist; SRS: Social Responsiveness Scale; WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children-IV; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence; SRS-P: Social Responsiveness Scale Parent; CBCL: Social and Attention Problems Syndrome Scales of the Child Behavior Checklist; CDI: Child Development Inventory.

Tabela 2. Aspectos metodológicos e resultados de ensaios clínicos selecionados sobre o efeito da suplementação de ômega-3 e ômega-6 em portadores de TEA.

Autor (Ano)	Amostra	Duração em meses	Placebo	Intervenção	Resultado (Parâmetro)
Amminger et al. (2007)	13	1,5	Cápsulas de gelatina com 1g de óleo de coco, 1 mg de vit. E e 1 mg de óleo de peixe	7 cápsulas por dia contendo óleo de peixe e vit. E durante 6 semanas	Positivo (Isolamento social)
Bent et al (2011)	27	3	Pudim com sabor de laranja, contendo óleo de flor de safira	2 cápsulas sabor pudim de laranja contendo 650 mg de ômega-3 ao dia	Negativo (Hipertatividade)
Bent et al (2014)	57	3	Pudim com sabor de laranja, contendo óleo de flor de safira	2 pacotes de pó para pudim sabor laranja contendo 650 mg de ômega-3 ao dia	Negativo (Hiperatividade)
Keim et al (2018)	31	3	Óleo de canola com 124 mg de ácido palmítico, 39 mg de ácido esteárico, 513 mg de ácido linoleico, 225 mg de ácido α -linolênico e 1346 mg de ácido oleico	Ômega-3-6-9 que incluía 338 mg de ácido eicosapentaenoico, 255 mg de DHA e 83 mg de GLA	Positivo (Comunicação social)
Mankad et al (2015)	38	6	3,75 ml da formulação líquida de placebo que continha triglicerídeos de cadeia média e azeite de oliva	0,75g de EPA+DHA (1,875 ml uma vez ao dia) em formulação líquida. Se isso fosse bem tolerado, a dose dobrava para 1,5g (3,5 ml) após 2 semanas	Positivo (Função adaptativa e linguagem)
Mazahery et al (2019)	73	12	4 cápsulas orais	4 cápsulas de ômega-3 em gel/dia de 750 mg	Positivo (Irritabilidade e hiperatividade)
Meiri et al (2009)	10	3	NA	2 cápsulas de 500 mg/dia de ômega-3 (190 mg de ácido EPA+ 90 mg de DHA por cápsula)	Positivo (Fala e interação social)
Parellada et al (2017)	68	2	Parafina líquida e vitamina E	Cápsula de óleo de peixe com alta concentração de ômega-3 (EPA+DHA, 33%+22% do total de óleo peixe e vit. E	Positivo (Motivação social e comunicação)
Politi et al. (2008)	19	1,5	NA	2 cápsulas de gelatina de suplementos de óleo de peixe contendo 0,93g de EPA+ DHA	Negativo (Hiperatividade)
Yui et al (2015)	49	30	NA	NA	Negativo (Irritabilidade, isolamento social, comportamento estereotipado,

Autor (Ano)	Amostra	Duração em meses	Placebo	Intervenção	Resultado (Parâmetro)
					irritabilidade, fala inapropriada)
Yui et al (2012)	13	4	Óleo de oliva	6 Cápsulas (240 mg)/ dia	Positivo (Isolamento social e comportamento estereotipado repetitivo)
Oii et al (2015)	41	3	NA	15 ml de líquido contendo 1g de ômega-3 (840mg de DHA e 192 mg de EPA)	Positivo (Problemas sociais de atenção)
Voigt et al (2014)	48	6	Cápsula contendo 250 mg de óleo de milho e 250 mg de óleo de soja	Cápsula contendo 200 mg de DHA com sabor de laranja	Negativo (Comportamento estereotipado repetitivo, interação social e comunicação)

Resultados da Metanálise

Os resultados a respeito da eficácia da suplementação de ômega-3 e ômega-6 em indivíduos com TEA são apresentados na Figura 2 e Figura S1-5. De maneira geral, os resultados dos parâmetros sumarizados não evidenciaram efeito de melhoria dos sintomas do TEA (WMD= -0,01 IC95%= -0,70 - 0,69).

Na metanálise, envolvendo dois artigos (Amminger et al., 2007; Yui et al., 2012), que avaliaram o efeito da suplementação do w-3 no isolamento social, foi possível observar que não houve redução do sintoma de isolamento social (WMD = 10,81; IC 95%:0,89-20,74). Observamos que a suplementação não foi eficaz para a melhoria da irritabilidade (WMD= -0,23 ; IC 95%: -2,52 – 2,06), estereótipo (WMD= 0,26 ; IC 95%: - 2,68 – 3,19) , hiperatividade (WMD= 0,54; IC 95%: -2,12 – 3,21) , discurso inapropriado (WMD= -0,03; IC 95%: -0,84 – 0,78) , letargia (WMD= -1,24; IC 95%: -5,46 – 2,98) e função social (WMD= -5,29; IC 95%: -13,99 – 3,41).

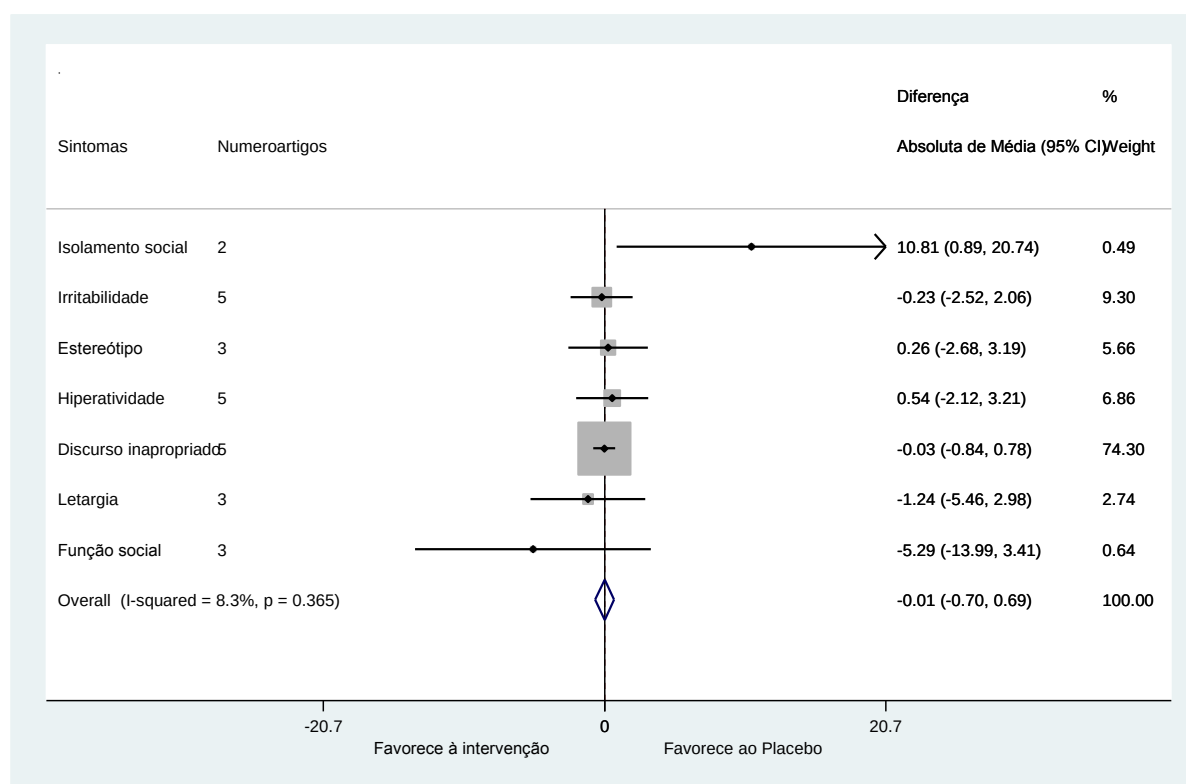


Figura 2. Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados em portadores de TEA.

DISCUSSÃO

Os resultados dessa revisão sistemática indicaram que a maioria dos estudos registraram melhoria dos sintomas em sinais do TEA com a suplementação de *ômega-3* e *ômega-6*. Entretanto, após a sumarização dos dados, por meio da metanálise, não foi possível identificar associação estatisticamente significativa. Esta não associação pode estar relacionada com limitado número de artigos incluídos na metanálise, devido as divergias metodológicas das avaliações dos sintomas do autismo e da intervenção nos estudos selecionados. Portanto, nossa revisão agrega novas evidências sobre o tema, mas não é suficiente para indicar que a suplementação de *ômega-3* e *ômega-6* apresentam efeitos de redução dos sintomas do TEA de forma global e corrobora com metanálise prévia de Horvath et al. (2017).

Após o diagnóstico do TEA, alguns estudos são voltados para a importância da suplementação. Neste sentido, dos 13 artigos observados após a suplementação de AGP, foram analisados vários parâmetros característicos de portadores do TEA, porém nem todos apresentaram resultados positivos após a suplementação.

Em 6 semanas de intervenção, com suplementação de 1,5g/dia de *ômega-3* em crianças de 5-17 anos, Amminger et al. (2007) avaliaram irritabilidade, retraimento social, estereotipia, hiperatividade, inadequação do discurso e observou que só houve efeito benéfico no que se refere a isolamento social. O mesmo desfecho pode ser observado no estudo de Yui et al. (2012) que também identificou resultado positivo para comportamento estereotipado repetitivos. O mesmo estudo também avaliava os demais parâmetros através da escala ABC, com suplementação de 6 capsulas diárias de 240 mg de *ômega-3* e não apresentou resultados estatisticamente significantes para irritabilidade, hiperatividade, fala inapropriada e função social medida pela *Social Responsiveness Scale* (SRS).

Bent et al. (2011, 2014), realizaram dois estudos aleatorizado e controlado para determinar a viabilidade, segurança inicial e eficácia dos ácidos graxos *ômega-3* administrado por meio do consumo de pudins com sabor de laranja, contendo 350mg de EPA e 230mg de DHA, totalizando 1,3g w-3/dia. Foram incluídas 27 crianças no estudo de 2011 e 57 em 2014, de três a oito anos de idade e cinco a oito anos, respectivamente, com TEA e sintomas de hiperatividade. Após o período de intervenção, através da escala ABC observou-se melhora na hiperatividade do grupo que recebeu a suplementação, fato que foi correlacionado ao aumento, já esperado, na porcentagem de ácidos graxos *ômega-3* no soro das crianças suplementadas. Entretanto, apesar dos pais relatarem uma visível melhora nos sintomas da hiperatividade, quando comparado ao grupo controle não observou-se diferença significativa em nenhum dos

dois estudos, visto que o intervalo de confiança foi negativo para ambos os estudos (IC: 0,80 , - 3,35- 4,95 e IC: 0,90 (-2,62- 4,42). Por outro lado, para os parâmetros irritabilidade, comportamento estereotipado, fala inapropriada, letargia assim como também para os comportamentos analisados pela *Social Responsiveness Scale* (SRS) que são consciência, cognição, comunicação, motivação e comportamentos estereotipados essa mesma suplementação não contribuiu significativamente para melhora destes sintomas.

Em seu estudo de 2014, Voigt e colaboradores, avaliaram o consumo de 200mg de DHA em crianças de 3 a 10 anos em um período de seis meses e constatou que não houve melhora nos parâmetros como, comportamento estereotipados repetitivos, interação social e comunicação. O referido estudo atribuiu como fragilidade para os resultados negativos o número baixo de participantes (n=48). No ano seguinte, Mankad et al. (2015) realizaram um estudo por 6 meses com crianças de 2 a 5 anos, onde a dose inicial de na forma líquida era de 1.875ml, na proporção 3:1 de EPA/DHA e se bem tolerada a dose foi aumentada gradativamente até dobrar (3,5 ml), chegando a 1,5g ômega-3. Ao final do estudo, observou-se que houve melhoras na linguagem e função adaptativa, só que, paralelamente, o grupo placebo que recebeu triglicerídeos de cadeia média (TCM) e azeite de oliva também apresentou resultados positivos e, portanto, seus autores não reconhecem a suplementação com AGP benéfica na redução ou do agravamento dos sinais e sintomas. Neste caso, atribuem ao fato da baixa idade do grupo pesquisado, o nível de stress e a limitação da fala, sendo necessário mais estudos.

Ainda em 2015, Ooi et al. avaliaram a suplementação em dosagem um pouco mais baixa (1g/dia de w-3) e por um período menor (3 meses) em relação ao estudo anterior, em um grupo de 41 crianças, com faixa etária mais elevada, 7-18 anos onde, apresentaram melhoras significativas no que se refere a problemas sociais e de comunicação, sendo este avaliado através da SRS.

Em um estudo de 2017 envolvendo crianças e adolescentes (n=68) de 5-17 anos, Parellada e colaboradores, por dois meses investigaram a relação benéfica do uso de ômega-3 associado a melhora no comportamento característico de portadores de TEA. As doses eram proporcionais à idade, ou seja, os de menor idade (5-11 anos) recebiam doses menores (1 cápsula/dia 577,5 mg EPA, 385 mg DHA associada a 1,6 mg de vitamina E), enquanto os de maior idade (12-17 anos) recebiam dose mais elevadas (1 cápsula/ dia de 693 mg EPA, 462 mg DHA e 2,01 mg de vitamina E) e o grupo placebo recebeu parafina líquida em substituição ao w-3 associada a vitamina E nas mesmas proporções. Através da SRS e o *Clinical Global Impression* (CGI-I) observou-se resultado positivo somente para motivação social e

comunicação, porém não apresentou associação estatisticamente significativa (IC: -5,92 - 5,70). Resultados similares foram registrados por estudos mais recentes (KEIM et al., 2018; MAZAHERY et al., 2019). Assim, parece não haver efeito da suplementação de melhorias dos sinais e sintomas do autismo.

Observamos tendência de crescimento no volume de estudos sobre os efeitos dos AGP no TEA. Entretanto, observamos a necessidade de adoção de metodologias similares para permitir a comparação dos efeitos dos estudos. Destaca-se a importância de os estudos usar escala similar para avaliação da sintomatologia do TEA. O tempo de intervenção também é outra variável importante que pode contribuir para a divergência dos resultados. Assim, um maior acompanhamento dos participantes dos estudos deve ser considerado no planejamento metodológico dos ensaios clínicos.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A primeira refere-se a não avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, bem como a quantidade reduzida de estudos inclusos na metanálise, o que impede de obter estimativas de sumarização mais robusta, a exemplo de realização da meta-regressão e avaliação do risco de viés de publicação. No entanto, adotamos procedimentos metodológicos consistentes, a exemplo de realização de buscas e extração de dados por revisores independentes, visando diminuir a possibilidade de vieses no presente estudo.

Devido a diferença nas características dos estudos selecionados, ainda é difícil e precoce afirmar que a suplementação com AGP em portadores do TEA é benéfico. Assim, novos estudos são necessários para assegurar a dosagem a ser estabelecida, a idade a se iniciar a suplementação e em quais parâmetros de fato ocorrem as melhorias. Recomendamos que os próximos ensaios clínicos possam estabelecer padrões e critérios metodológicos mais rigorosos para permitir a comparabilidade dos estudos. Deve-se atentar para a adoção de escalas de avaliação de sinais e sintomas validadas e de ampla utilização em estudos com este grupo.

Diante disso, a suplementação de AGP em portadores de TEA como tratamento adjuvante nutricional ainda não está estabelecido, pois não há efeito positivo no tratamento dos sinais e sintomas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DAMS, J. B.; AUDHYA, T.; GEIS, E.; GEHN, E.; FIMBRES, V.; POLLARD, EL.; MITCHELL, J.; INGRAM, J.; HELLMERS, R.; LAAKE, D.; MATTHEWS, J.S.; LI, K.; NAVAUX, J. C.; NAVIAUX, R.K.; ADAMS, R. L.; COLEMAN, D. M.; QUIG, D.W. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder - a randomized, controlled 12-month trial. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 1–43, 2018.
- CLAYTON, A. M.; VANESSA, V. A; MARCOS, R. R.; JEANE, E.; LAGUILA, V.; MAKOTO, M.; NILSON, E. S.; JESUÍ, V. V. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importance and occurrence in foods. **Revista de Nutrição.**, v. 19, n. 6, p. 761–770, 2006.
- AMAN, M. G.; SINGH, N. N.; TURBOTT, S. H. Reliability of the Aberrant Behavior Checklist and the effect of variations in instructions. *Am. J. Ment. Defic.*, v.92, n. 2, p.237-240, 1987.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DMS-5**. Porto Alegre: Artmed, ed. 5, 2014.
- AMMINGER, G. P. et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. **Biol Psychiatry**, v.61, n.4, p.551-553, 2007.
- ANJOS, T. et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. **Eur J Nutr.**, v.52, n.8, p.1825-1842, 2013.
- APPOLINÁRIO, P. P. et al. Metabolismo, Oxidação e Implicações Biológicas do Ácido Docosaheptaenoico em Doenças Neurodegenerativas. **Quim. Nova**, v. 34, n. 8, p. 1409–1416, 2011.
- BICER, A. H.; ALSAFFAR, A. A. Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). **Research in Developmental Disabilities**, v. 34, n. 11, p. 3978–3987, 2013.
- CALDER, P. C.; YAQOOB, P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. **BioFactors**, v. 35, n. 3, p. 266–272, 2009.
- CARVALHO, G. Q. **Influência dos polimorfismos dos genes fads e do consumo alimentar no perfil materno de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e nos resultados obstétricos**. 2016. 219 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitoria, 2016.
- CONKLIN, S. M. et al. Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. **Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids**, v. 82, n. 2–3, p. 111–119, 2010.
- CORREIA, C. O. A. **Seletividade Alimentar e Sensibilidade Sensorial em Crianças com Perturbação do Espectro do Autismo**. p. 1–26; Escola Superior de Saúde do Alcoitão; Santa Casa de Misericórdia de Lisboa; Lisboa, 2015.
- ECKER, C. et al. Investigating the predictive value of whole-brain structural MR scans in autism: A pattern classification approach. **NeuroImage**, v. 49, n. 1, p. 44–56, 2010.
- GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIE, A. L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein**, v. 15, n. 2, p. 233–238, 2017.

HAGBERG, H.; GRESSENS, P.; MALLARD, C. Inflammation during fetal and Neonatal Life: Implications for Neurologic and Neuropsychiatric Disease in Children and Adults. **Ann. Neurol.**, v.71, n.4, p.444-457, 2012.

HSIAO, E. Y. et al. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 109, n. 31, p.12776-12781, 2012.

JAMES, S.; MONTGOMERY, P.; WILLIAMS, K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane Database Syst Rev.**, v.1, n. 11, p.1-29, 2011.

JOHNSON, C. R. et al. Relationships Between Feeding Problems Behavioral Characteristics and Nutritional Quality in Children with ASD. **J. Autism Dev. Disord**, v.44, n.9, p.2175-2184, 2014.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nerv. Child**, v.2, n. 25, p. 217-250, 1979.

LAI, M.; LOMBARDO, M. V; BARON-COHEN, S. Autism. **The Lancet**, v. 383, n. 9920, p. 896-910, 2013.

MARTINS, M. B. et al. Propriedades dos ácidos graxos poliinsaturados – Omega 3 obtidos de óleo de peixe e óleo de linhaça Properties of Omega-3 polyunsaturated fatty acids obtained of fish oil and flaxseed oil. **Rev Inst Ciênc Saúde**, v. 26, n. 2, p. 153–156, 2008.

NUTROLOGIA, A. A. B. Anais do Congresso - XVIII Congresso Brasileiro de Nutrologia. **International Journal of Nutrology**, v. 3, n. 1984–3011, 2014.

OLIVEIRA, B. D. C. DE et al. Políticas para o autismo no Brasil: entre a atenção psicossocial e a reabilitação. **Revista de Saúde Coletiva**, v.27, n.3, p.707-726, 2017.

RIMM, E. B. et al. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, v.138, n.1, p.35-47, 2018.

ROSA, N. A suplementação de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 e os efeitos sobre a ativação imune materna em um modelo experimental de autismo. 2015. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2015.

SANDBERG, E. H.; SPRITZ, B. L. **Breve Guia para Tratamento do Autismo**. 1. ed. p. 71-72; São Paulo, 2017.

SCHIEVE, L. A. et al. Parent-Reported Prevalence of Autism Spectrum Disorders in US-Born Children: An Assessment of Changes within Birth Cohorts from the 2003 to the 2007 National Survey of Children's Health. p. 151–157, 2012.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v.366, n.4898, p.1- 8, 2019.

SU, K.; MATSUOKA, Y.; PAE, C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. **Clin Psychopharmacol Neurosci**, v. 13, n. 2, p. 129–137, 2015.

SUPEKAR, K.; MENON, V. Sex differences in structural organization of motor systems and their dissociable links with repetitive / restricted behaviors in children with autism. **Molecular Autism**, v.6, n.50, p. 1–13, 2015.

TRUONG, D. T. et al. A Behavioral Evaluation of Sex Differences in a Mouse Model of Severe Neuronal Migration Disorder. **PloS One**, v. 8, n. 9, p. 18–26, 2013.

- MCNAMARA, R.K. et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: A placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 91, n.4, p.1060–1067, 2010.
- WITTE, A. V. et al. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults. **Cereb. Cortex.**, v.24, n.11, p.3059–3068, 2013.
- PU, H. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves neurologic recovery and attenuates white matter injury after experimental traumatic brain injury. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v.33, n.9, p.1474–1484, 2013.
- BRIGANDI, S. et al. Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 16, n. 5, p.10061- 10076, 2015.
- VANCASSEL, S. et al. Plasma fatty acid levels of autistic children. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v.65, n.1, p.1–7, 2001.
- MOSTAFA, G.A.; AL-AYADHI, L.Y. Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: Relation to gastrointestinal manifestations. **Behav. Brain Funct.**, v.11, n.4, p.1-7, 2015.
- HORVATH, A.; LUKASIK, J.; SZAJEWSK, H.W-3 Fatty Acid Supplementation Does Not Affect Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n.3, p. 367-376, 2017.
- BENT, S. et al. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. **J. Autism Dev. Disord.**, v.41, n.5, p. 545-554, 2011.
- BENT, S. et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.53, n.6, p.658-666, 2014.
- KEIM, S. A. et al. ω -3 and ω -6 Fatty Acid Supplementation May Reduce Autism Symptoms Based on Parent Report in Preterm Toddlers. **The Journal of Nutrition**, v.148, n.2, p.227-235, 2018.
- MANKAD, D. et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. **Mol Autism.**, v. 6, n.18, p.1-11, 2015.
- MAZAHERY, H. et al. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with Autism Spectrum Disorder. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v.187, p.9-16, 2019.
- MEIRI, G; BICHOSVSKY, Y.; BELMAKER, R. H. Omega 3 fatty acid treatment in autism. **J. Child Adolesc. Psychopharmacol.**, v.19, n.4, p.449-451.
- PARELLADA, M. et al. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v.27, n.12, p.1319-1330, 2017.
- POLITI, P. Behavioral Effects of Omega-3 Fats Acid Supplementation in Young adults with severe Autism: An Open Label Study. **Archives of Medical Research**, v.39, p.682-685, 2008.
- VOIGT, R. G. et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.58, n.6, p.712-722, 2014.

OOI, Y. P. et al. Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v.69, n.8, p. 969-971, 2015.

YUI, K. et al. Increased ω -3 polyunsaturated fatty acid/arachidonic acid ratios and upregulation of signaling mediator in individuals with autism spectrum disorders. **Life Sci.**, v.145, p.205-212, 2015.

YUI, K. et al. Effects of Large Doses of Arachidonic Acid Added to Docosahexaenoic Acid on Social Impairment in Individuals With Autism Spectrum Disorders. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.32, n.2, p.200-206, 2012.

APÊNDICES

Tabela S1. Mecanismos de busca e resultados 13/08/2019

Database	Search strategy	Items found
PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("omega 3"[All Fields] OR "omega3"[All Fields] OR "omega-3"[All Fields] OR "polyunsaturated fatty acids"[All Fields] OR "polyunsaturated fatty acid"[All Fields] OR "essential fatty acids"[All Fields] OR "essential fatty acid"[All Fields]) AND ("autism"[All Fields] OR "autistic"[All Fields] OR "autism spectrum disorder"[All Fields] OR "Asperger"[All Fields])	167
Web of science- http://apps-webofknowledge.ez	((("omega 3" OR "omega3" OR "omega-3" OR "polyunsaturated fatty acids"OR "polyunsaturated fatty acid" OR "essential fatty acids" OR "essential fatty acid") AND ("autism"OR "autistic"OR "autism spectrum disorder" OR "Asperger")))	209
Scopus: http://www.scopus.com/	((("omega 3" OR "omega3" OR "omega-3" OR "polyunsaturated fatty acids"OR "polyunsaturated fatty acid" OR "essential fatty acids" OR "essential fatty acid") AND ("autism"OR "autistic"OR "autism spectrum disorder" OR "Asperger")))	341
Science Direct: http://www.sciencedirect.com/	((("omega 3" OR "omega3" OR "omega-3" OR "polyunsaturated fatty acids"OR "polyunsaturated fatty acid" OR "essential fatty acids" OR "essential fatty acid") AND ("autism"OR "autistic"OR "autism spectrum disorder" OR "Asperger")))	373
https://www.cochranelibrary.com/search	"omega 3 fatty acid" in Title Abstract Keyword OR "polyunsaturated fatty acids" in Title Abstract Keyword AND "autism spectrum disorder" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	30
Proquest https://search-proquest.ez10.periodicos.capes.gov.br/lisa/results/70B39F57BD0479FPQ/1?accountid=14536	"polyunsaturated fatty acids " OR "polyunsaturated fatty acid" OR "essential fatty acids" OR "Omega-3 and -6 fatty acid supplementation" AND "autism spectrum disorder"	10

Tabela S2. Motivos da exclusão dos estudos

Reviews

1. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, Kruger MC, Conlon CA, Beck KL, et al. Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2017 Feb;9(2).
2. Tan ML, Ho JJ, Teh KH. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for children with specific learning disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Sep 28;(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009398.pub3>
3. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, Kruger MC, Conlon CA, Beck KL, et al. Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2017 Feb;9(2).
4. Lai M, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar;383(9920):896–910. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613615391>
5. van Elst K, Bruining H, Birtoli B, Terreaux C, Buitelaar JK, Kas MJ. Food for thought: dietary changes in essential fatty acid ratios and the increase in autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Sep;45:369–78.
6. 1. Horvath A, Lukasik J, Szajewska H. omega-3 Fatty Acid Supplementation Does Not Affect Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*. 2017 Mar;147(3):367–76.
7. James S MP, Williams K. Omega- 3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011;(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007992.pub2>
8. Su K, Matsuoka Y, Pae C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. 2015;13(2):129–37.
9. Infante M, Sears B, Rizzo AM, Mariani Cerati D, Caprio M, Ricordi C, et al. Omega-3 PUFAs and vitamin D co-supplementation as a safe-effective therapeutic approach for core symptoms of autism spectrum disorder: case report and literature review. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85058695350&doi=10.1080%2F1028415X.2018.1557385&partnerID=40&md5=abe2b2021ec4c9c7de76d01a71e7dd23>
10. 1. Strickland AD. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit – Hyperactivity disorder. *Med Hypotheses* [Internet]. 2014 May;82(5):522–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987714000498>
11. 1. Pawełczyk T, Kotlicka-Antczak M, Dietrich-Muszalska A, Grygo M, Krawczyk K, Wolańczyk T, et al. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of mental disorders [Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych]. *Pediatr i Med Rodz* [Internet]. 2010;6(4):333–44. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79955454130&partnerID=40&md5=959ce7a734feb7fb12462d446b8843e9>
12. 1. Martins BP, Bandarra NM, Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 Mar;1–16.

-
13. 1. Richardson AJ. The importance of omega-3 fatty acids for behaviour, cognition and mood. *Scand J Nutr* [Internet]. 2003;47(2):92–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0038608598&doi=10.1080%2F11026480310007944&partnerID=40&md5=0f86e0a1ab5077214ddc1712b657ea1c>
 14. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec;18(12).
 15. Cheng YS, Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, Yang WC, Chen TY, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2531–43
 16. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Duran-Cutilla M, Ayora M, et al. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Nov;144(5).
-

Individuals with other conditions and/or pathologies

17. 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 Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2002;26(2):233–9.
 18. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjo B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*. 2009 Mar;12(5):394–401.
-

Observational studies

19. El-Ansary AK, Ben Bacha AG, Al- Ayahdi LY. Impaired plasma phospholipids and relative amounts of essential polyunsaturated fatty acids in autistic patients from Saudi Arabia. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011;10(1):63. Available from: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-10-63>
 20. Yui K, Imataka G, Kawasak Y, Yamada H. Increased ω -3 polyunsaturated fatty acid/arachidonic acid ratios and upregulation of signaling mediator in individuals with autism spectrum disorders. *Life Sci* [Internet]. 2016 Jan;145:205–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320515301326> <https://sci-hub.tw/10.1016/j.lfs.2015.12.039>
 21. Jory J. Abnormal fatty acids in Canadian children with autism. *Nutrition* [Internet]. 2016 Apr;32(4):474–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089990071500458X> <https://sci-hub.tw/10.1016/j.nut.2015.10.019>
 22. Brigandi S, Shao H, Qian S, Shen Y, Wu B-L, Kang J. Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 May 4;16(12):10061–76. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/5/10061>
-

-
23. Yui K, Imataka G, Kawasaki Y. Competitive Interaction Between Plasma Omega-3 Fatty Acids and Arachidonic Acid is Related to Down-Regulation of A Signaling Mediator. *Med Chem*. 2016;12(4):318–27.
 24. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. Lakshmana MK, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 27;11(5):e0156432. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0156432>
 25. Sliwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, Deboutte D, Maes M. Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Aug;27(4):465–71.
 26. Trudeau MS, Madden RF, Parnell JA, Gibbard W Ben, Shearer J. Dietary and Supplement-Based Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 2019 Aug;11(8)Yui K, Imataka G, Kawasak Y, Yamada H. Increased ω -3 polyunsaturated fatty acid/arachidonic acid ratios and upregulation of signaling mediator in individuals with autism spectrum disorders. *Life Sci*. 2016 Jan 15;145:205-12. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.039. Epub 2015 Dec 24.
-

Experimental studies

27. da Rosa N. A suplementação de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 e os efeitos sobre a ativação imune materna em um modelo experimental de autismo. Tubarão - SC; 2015.
 28. 1. Yadav S, Tiwari V, Singh M, Yadav RK, Roy S, Devi U, et al. Comparative efficacy of alpha-linolenic acid and gamma-linolenic acid to attenuate valproic acid-induced autism-like features. *J Physiol Biochem*. 2017 May;73(2):187–98.
 29. 1. Weiser MJ, Mucha B, Denheyer H, Atkinson D, Schanz N, Vassiliou E, et al. Dietary docosahexaenoic acid alleviates autistic-like behaviors resulting from maternal immune activation in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2016 Mar;106:27–37.
 30. 1. El-Ansary A, Al-Ayadhi L. Relative abundance of short chain and polyunsaturated fatty acids in propionic acid-induced autistic features in rat pups as potential markers in autism. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2014 Dec 31;13(1):140. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-13-140>
-

Study protocol for a randomized controlled trial

31. Mazahery H, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, Stonehouse W, Camargo CA, et al. Vitamin D and omega-3 fatty acid supplements in children with autism spectrum disorder: a study protocol for a factorial randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* [Internet]. 2016 Dec 23;17(1):295. Available from: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1428-8>
-

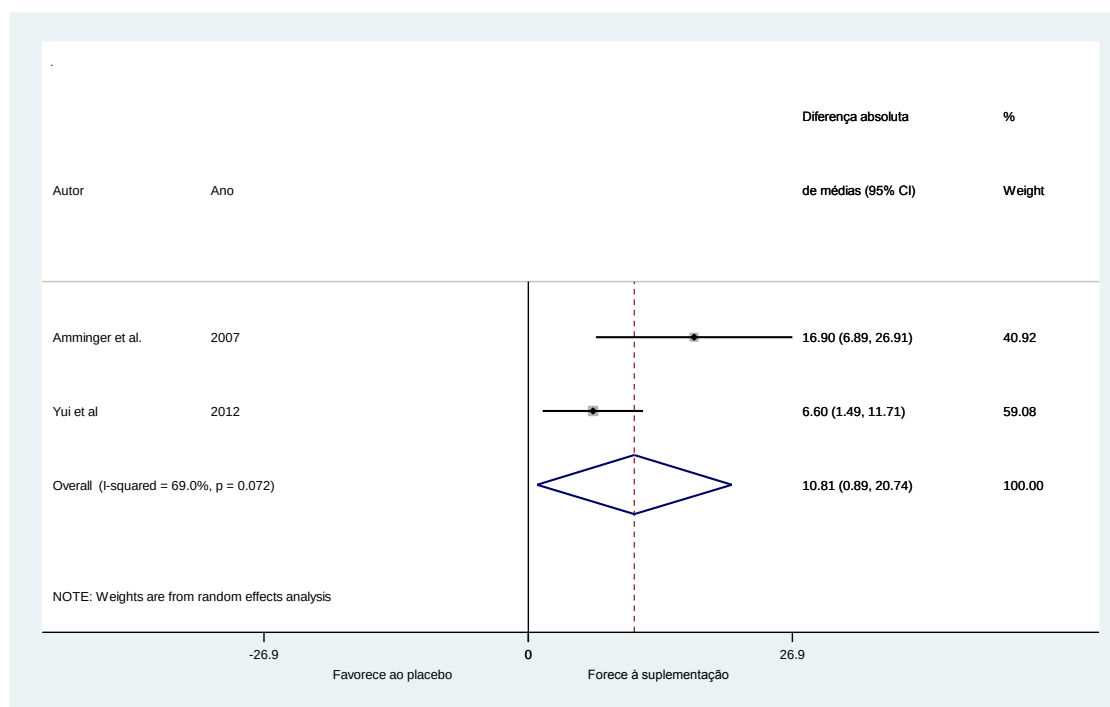


Figura S1- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Isolamento social em portadores do TEA.

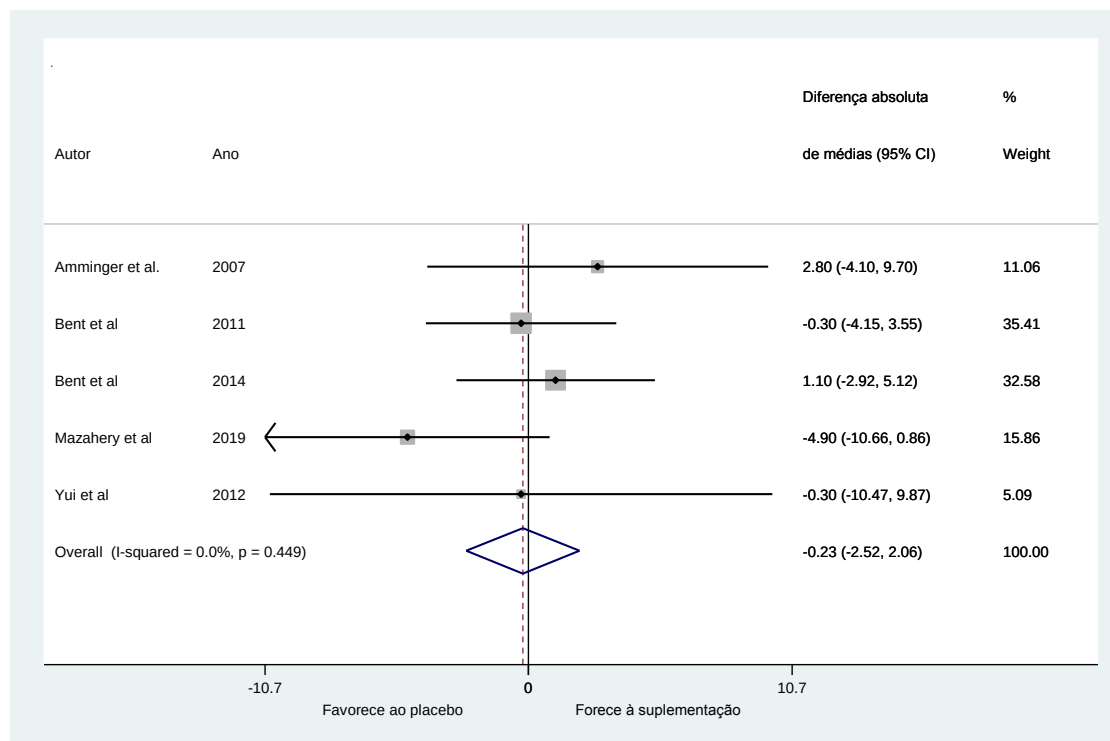


Figura S2- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Irritabilidade em portadores do TEA.

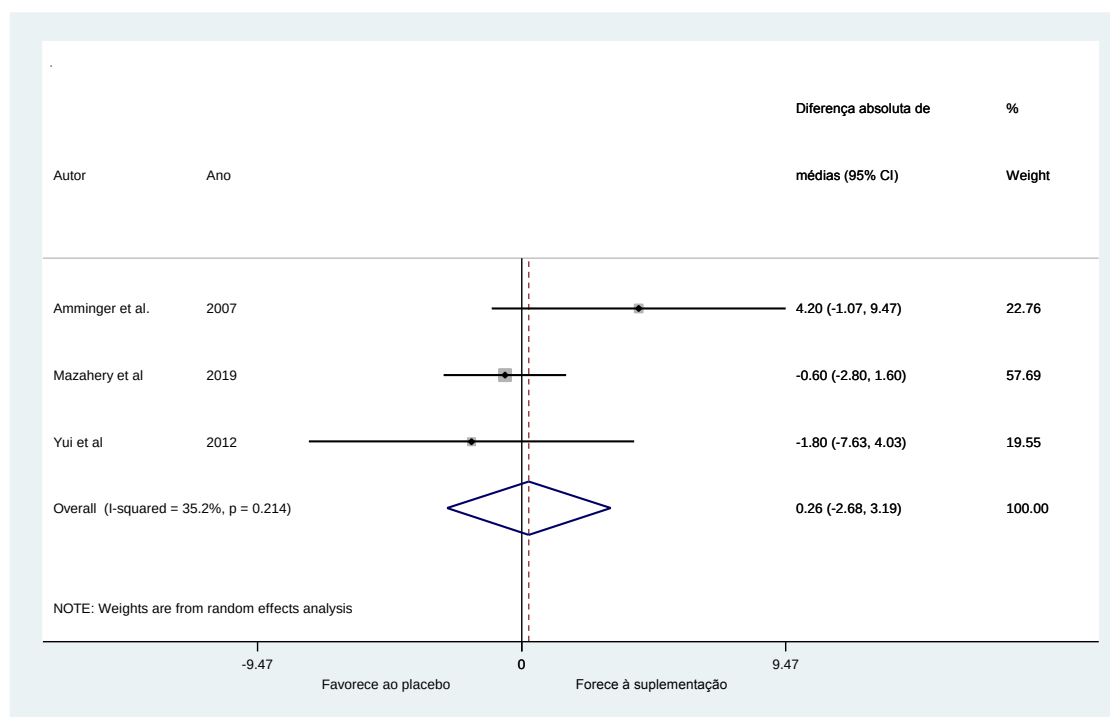


Figura S3- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Estereótipo em portadores do TEA.

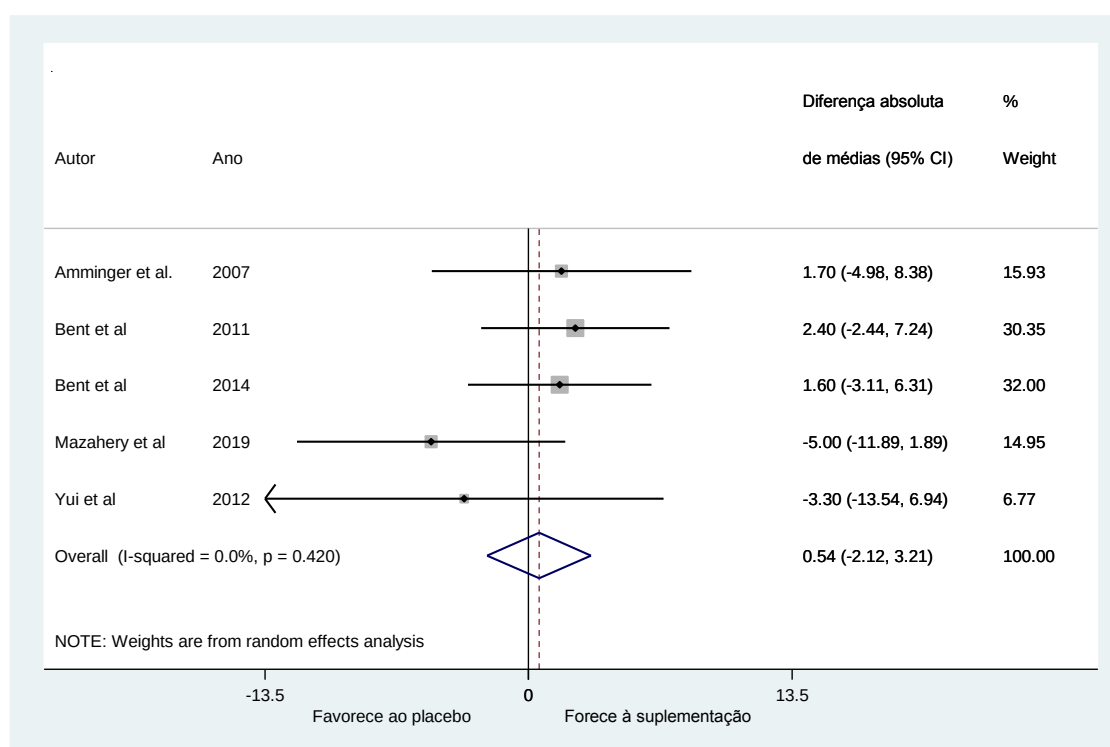


Figura S4- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Hiperatividade em portadores do TEA.

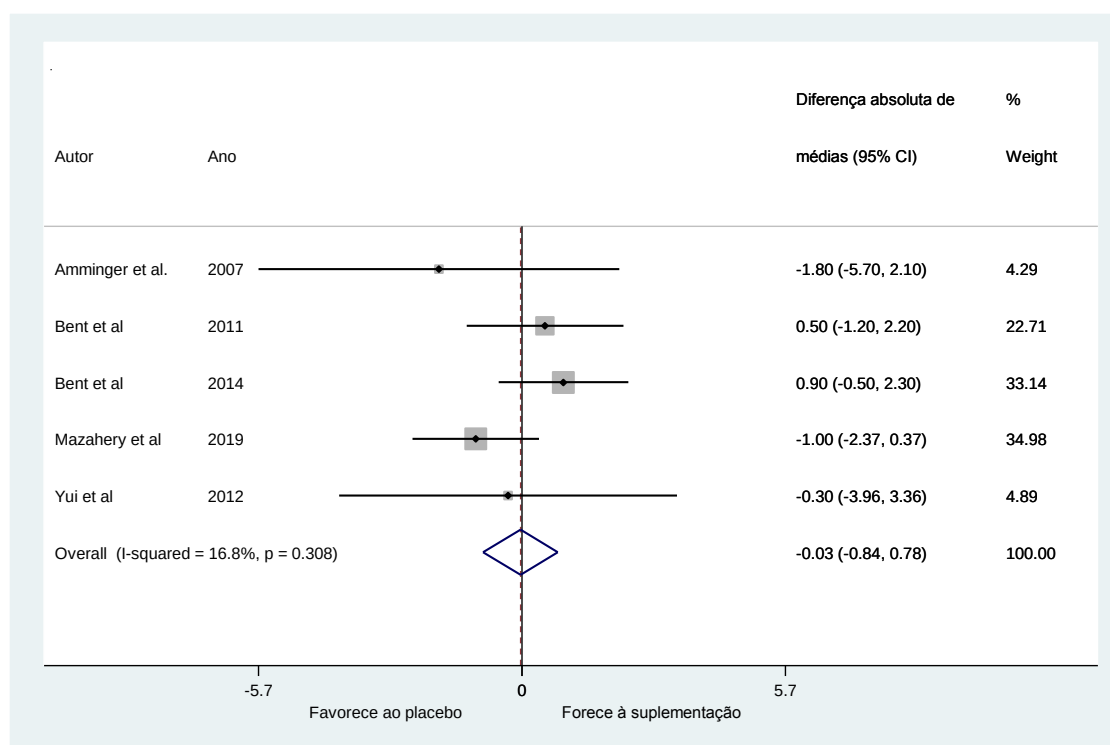


Figura S5- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Discurso inapropriado em portadores do TEA.

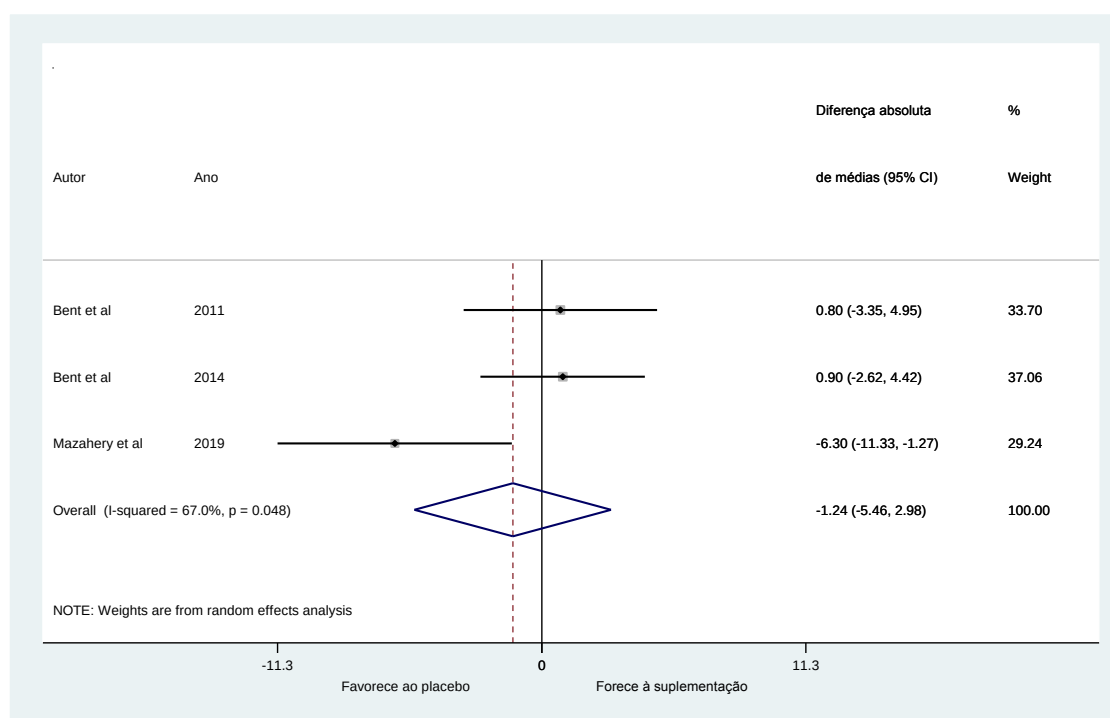


Figura S6- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Letargia em portadores do TEA.

Figura S8 - SRS

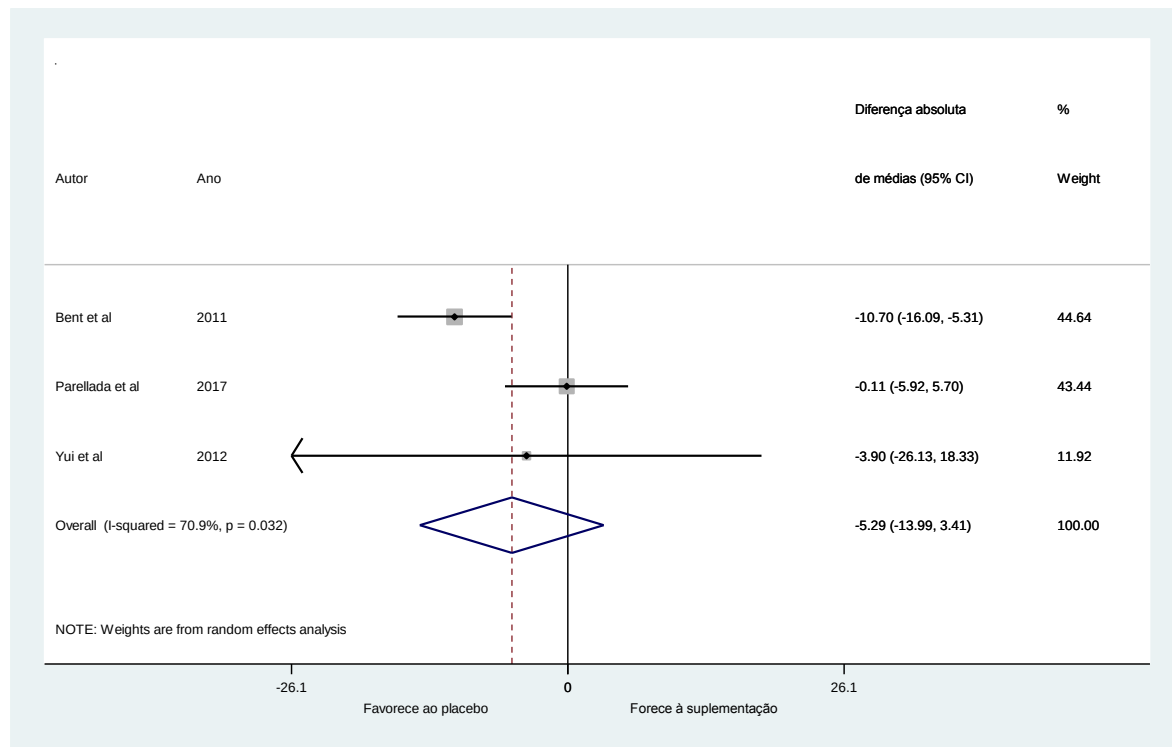


Figura S8- Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6, no comportamento de Escala de Responsividade Social (SRS) em portadores do TEA.