

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**

**Impacto da Suplementação de Ácidos Graxos  
Ômega-3 nos Transtornos do Espectro Autista**

**Maria Clara Hutsch Balboni**

**Trabalho de Conclusão apresentado ao 70º  
Curso de Graduação em Nutrição da  
Faculdade de Saúde Pública da Universidade  
De São Paulo.**

**Orientadora: Profa. Dra. Marcia Maria Godoy  
Gowdak**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Nágila Raquel  
Teixeira Damasceno**

**São Paulo**

**2016**

# **Impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nos Transtornos do Espectro Autista**

**Maria Clara Hutsch Balboni**

**Trabalho de Conclusão apresentado ao 70º  
Curso de Graduação em Nutrição da  
Faculdade de Saúde Pública da Universidade  
De São Paulo.**

**Orientadora: Profa. Dra. Marcia Maria Godoy  
Gowdak**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Nágila Raquel  
Teixeira Damasceno**

**São Paulo**

**2016**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Marcia Maria Godoy Gowdak e a minha co-orientadora Profa. Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno que me auxiliaram durante todas as etapas da pesquisa, por toda a atenção, dedicação e contribuição para o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus pais, Erika e Aldo, por sempre acreditarem e me incentivarem.

À todas as pessoas que fizeram parte direta ou indiretamente desta fase.

## RESUMO

Balboni MC. Impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nos transtornos do espectro autista [Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2016.

Os Transtornos do Espectro Autista (TEAs) foram citados inicialmente na literatura científica para descrever uma patologia, cuja principal característica era o retraimento social. Atualmente, os TEAs são citados como Transtornos Invasivos do Desenvolvimento e possuem uma gama de sintomas comportamentais com duas principais manifestações: a dificuldade em interações sociais e a execução de atividades repetitivas. Dentre esses comportamentos característicos, destaca-se a seletividade alimentar, a qual pode acarretar em determinadas carências nutricionais, entre elas, a deficiência de ácido graxo ômega-3. Inúmeros trabalhos que avaliam o efeito da suplementação nutricional nos indivíduos portadores de TEAs utilizam ômega-3, uma vez que a literatura científica identificou nível deficitário deste ácido graxo nas células sanguíneas de crianças portadoras desta desordem. Além disso, a importância dos ácidos graxos ômega-3 para o neurodesenvolvimento já foi reconhecida em vários trabalhos científicos. Assim, o presente estudo procura estabelecer a relação entre a suplementação de ômega-3 e o tratamento sintomático dos TEAs, através de revisão bibliográfica.

**Descritores:** Transtorno do Espectro Autista; ASD; ômega-3; DHA; EPA; eicosapentaenoico; docosahexaenoico; ácido linolênico; autismo; crianças.

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2. ASPECTO HISTÓRICO DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA</b>	<b>9</b>
<b>3. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS E CLÍNICAS DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA.....</b>	<b>11</b>
<b>4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA.....</b>	<b>14</b>
<b>5. ESTRUTURA QUÍMICA E FUNÇÕES BIOLÓGICAS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3.....</b>	<b>15</b>
<b>6. ASPECTOS NUTRICIONAIS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 .....</b>	<b>17</b>
<b>7. ÔMEGA-3 E TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA .....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Os chamados Transtornos do Espectro Autista (TEA) são um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento que podem causar graves comprometimentos na socialização, comunicação e comportamento do indivíduo. O termo “autista” foi utilizado pela primeira vez em 1908 pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler para descrever uma doença caracterizada pelo isolamento social de pacientes (Hocchman, 2009). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1995), o autismo é classificado como um transtorno invasivo do desenvolvimento (TID). Desta forma, a doença apresenta "anormalidades qualitativas nas interações sociais recíprocas e em padrões de comunicação, além de um repertório de interesses e atividades restritos, estereotipados e repetitivos" (Organização Mundial de Saúde – OMS, 1993). A etiologia da doença ainda não é conhecida, mas acredita-se que seja multifatorial, resultante da interação de fatores ambientais e genéticos (Tordjman et al., 2014). Evidências científicas sugerem que injúrias no pré e pós-natal, situações de privações ou problemas nutricionais, disfunções mitocondriais, estresse oxidativo, doenças gastrintestinais e disfunções imunológicas podem ter participação no desenvolvimento dos transtornos (Esparham et al., 2015).

O interesse na identificação das possíveis causas da doença pode ser parcialmente explicado pelo aumento da sua prevalência. Nas últimas duas décadas, os TEAs têm aumentado de forma acelerada, atingindo 1 a 2% das crianças ao nível mundial (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC, 2014). Estima-se, no entanto, que aproximadamente 50% do aumento dos casos dos TEAs podem ser explicados por critérios de diagnóstico mais amplos, tais como, limiares mais baixos para o diagnóstico clínico e idade avançada dos pais (Weintraub, 2011).

Entre os comprometimentos comportamentais que caracterizam a doença, destaca-se a seletividade, recusa e indisciplina alimentar. Sabe-se que, comparado a outras populações, crianças autistas possuem cinco vezes mais seletividade alimentar (Sharp et al., 2013). A alta prevalência de restrição alimentar nesta população pode trazer impactos negativos tanto para a criança, quanto para a sua família. Há relatos constantes de preocupações por parte dos pais em relação aos hábitos alimentares dos filhos (Bicer & Alsaffar, 2013; Williams, Dalrymple & Neal, 2000), que podem ser

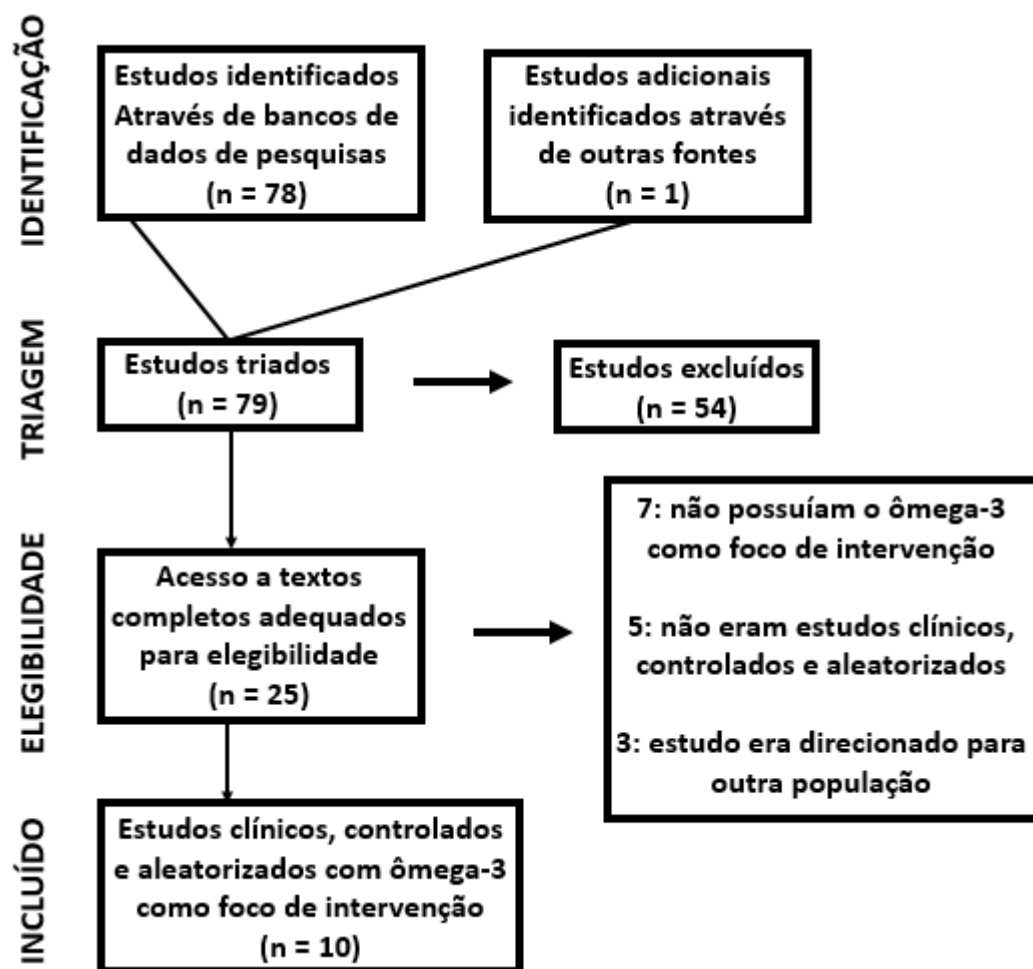
acompanhados de estresse no ambiente familiar (Anderson, Must, Curtin, & Bandini, 2012; Rogers, Magill-Evans, & Rempel, 2012). Embora as pesquisas não sejam conclusivas, diversos estudos mostram que crianças autistas podem ter um risco nutricional elevado, devido à baixa variedade alimentar. A deficiência de magnésio, vitamina B6 e ácidos graxos essenciais podem ser encontradas nestas crianças (Emond, Emmett, Steer, & Golding, 2010; Hyman et al., 2012; Zimmer et al., 2012).

Na literatura, a seletividade e a falta de variedade dos alimentos têm sido relacionados com agressividade, internalização e externalização de comportamentos, comportamentos repetitivos, ansiedade e reatividade sensorial (Johnson et al., 2014; Matson, Fodstad, & Dempsey, 2009; Nadon, Feldman, Dunn, & Gisell, 2011; Paterson & Peck, 2011).

A relação do portador de TEA com a alimentação normalmente requer avaliações multidisciplinares, incluindo a nutricional, que tem como objetivo detectar carências alimentares. A deficiência e o efeito da suplementação dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) da família ômega-3 em crianças com TEA é uma das mais pesquisadas (Johnson et al., 2014; Kral, Eriksen, Souders, & Pinto-Martin, 2013; Sharp et al., 2013). O consumo alimentar ou a suplementação de ômega-3 parece trazer alguns efeitos benéficos em transtornos de interações sociais, comportamentos estereotipados e hiperatividade, bem como agressividade e irritabilidade (Tanner K, 2015). Apesar da possível relação entre o ômega 3 e os TEAs, poucos são os mecanismos propostos e estudos clínicos randomizados e controlados realizados. Destaca-se o reduzido número de estudos baseados no uso de marcadores bioquímicos e parâmetros clínicos, indicativos de eficácia da intervenção.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma revisão sistemática da literatura dos últimos 10 anos, onde foram selecionados os estudos clínicos, controlados e aleatorizados tendo o ômega-3 como foco da intervenção.

Para a realização desta revisão foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs e os seguintes descritores: Transtorno do Espectro Autista, ômega-3, DHA, EPA, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, ácido linolênico, autismo, crianças, adolescentes. Foram aceitos como idiomas os estudos publicados em inglês, português e espanhol. A **Figura 1** descreve o fluxo de artigos selecionados para a presente revisão sistemática.



**Figura 1.** Fluxo de seleção de estudos aleatorizados e controlados envolvendo os transtornos do espectro autista e ácidos graxo ômega-3.



## 2. ASPECTO HISTÓRICO DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

O termo “autista” foi utilizado pela primeira vez, em 1908, pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler para descrever uma das formas de esquizofrenia caracterizada pelo isolamento social. A palavra tem origem grega e deriva da expressão “autós” (próprio) (Kaufmann, 1996). Bleuler incluiu o autismo dentro dos quatro critérios principais para a identificação desta afecção mental, que ficaram conhecidos como os quatro ‘A(s)’ de Bleuler: alucinações, afeto incongruente, ambivalência, autismo.

Durante as primeiras décadas do século passado, autismo referia-se à tendência do esquizofrênico de se isolar do mundo social e colocar-se em um mundo à parte (Abramovitch, 2001).

O autismo começou a ser tratado de forma oficial em 1952, após a publicação da primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-I) (American Psychiatric Association, 1952), que reuniu a nomenclatura padrão e critérios para o diagnóstico de transtornos mentais. Nas primeiras edições desse manual os sintomas característicos do autismo foram classificados dentro da esquizofrenia infantil, sem o diagnóstico diferenciado (*American Psychiatric Association*, 1952).

Em 1971, Israel Kolvin identificou características diferenciais entre o autismo e a esquizofrenia (Kolvin, 1971). Na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em 1980, o autismo passou a ter sua categoria de diagnóstico separada e diferenciada da esquizofrenia (*American Psychiatric Association*, 1980). Em 1995, foram acrescentados ao documento, diversos subtipos ao “espectro do autismo”, tais como a Síndrome de Asperger, Transtorno de Rett, Síndrome de Heller e Transtornos Invasivos do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (*American Psychiatric Association*, 1995). Em 2013, os TEAs passaram a ser classificados pelo grau de severidade: nível 1 (“necessidade de suporte”), nível 2 (“exigência de um apoio substancial”) e nível 3 (“exigência de um apoio muito substancial”) (*American Psychiatric Association*, 2013). As classificações caracterizam os principais sintomas dos TEAs: comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos.

As revisões atuais discutem a necessidade da inclusão de um marcador de gravidade baseada nos graus de deficiência nos domínios da comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos. Desta forma, discute-se a necessidade da

eleboração de métodos quantitativos e recomendações práticas para a discriminação dos níveis de classificação.

A ausência da classificação do grau de severidade do autismo representa uma das grandes limitações dos estudos de intervenção, pois o impacto de intervenções baseadas em fármacos ou nutrientes pode ter sua resposta inibida ou potencializada pela severidade da doença.

### 3. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS E CLÍNICAS DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

Estudos recentes têm sugerido que os TEAs não são desordens primárias do desenvolvimento neurológico, mas sim uma desordem do corpo como um todo, com anormalidades no sistema imunológico e nas funções metabólicas (MacFabe, 2015). Assim, a complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos pode colaborar para o desenvolvimento e manifestação dos TEAs. Consequentemente, múltiplos genes envolvidos na regulação imunológica, função mitocondrial e formação do circuito neuronal podem estar relacionados (MacFabe, 2015). Sabe-se, no entanto, que a contribuição dos fatores genéticos para o desenvolvimento desta desordem varia de 10 a 20%. Por esta razão, os fatores ambientais podem representar os principais fatores de risco para a doença, entre eles, destacam-se a exposição à poluição, substâncias tóxicas, alimentos ricos em mercúrio e alergias (MacFabe, 2015).

Há evidências de que as manifestações neurológicas da doença estejam presentes inclusive na fase intrauterina. De acordo com algumas investigações, a patogênese do autismo e as disfunções neurológicas e comportamentais podem estar associadas com anormalidades metabólicas maternas registradas antes e durante a gestação (Kawicka et al., 2013).

Os TEAs são desordens do desenvolvimento neurológico que fazem parte da categoria de transtornos invasivos do desenvolvimento (TIDs). O seu diagnóstico é realizado por meio de comportamentos específicos observados, com manifestações características nos primeiros 2 a 3 anos de idade que permanecem durante a vida (Kawicka et al., 2013). A interação social é particularmente prejudicada, bem como as habilidades de comunicação. O padrão de comportamento e os interesses, por sua vez, são limitados e tendem a ser repetitivos e estereotipados (*National Collaborating Centre for Mental Health*, 2012).

Historicamente, o “autismo clássico” e a Síndrome de Asperger partilham o mesmo diagnóstico, porém, no autismo clássico, a criança apresenta dificuldades no desenvolvimento da linguagem, sem pronúncia de palavras isoladas até os 2 primeiros anos e sem a formação de frases até os 3 anos de idade. A dificuldade de aprendizado pode estar presente nas crianças com autismo, visto que estudos mostram coeficientes intelectuais (QIs) abaixo da média. Na Síndrome de Asperger, as

habilidades de linguagem são desenvolvidas no tempo adequado para a idade e os QIs são frequentemente superiores a 70 ou acima da média, evidenciando a ausência de dificuldades de aprendizado (*National Collaborating Centre for Mental Health*, 2012).

Com relação à alimentação, a literatura científica já identificou três aspectos mais frequentes no dia a dia alimentar da criança com TEA: seletividade, recusa e indisciplina alimentar. Consequentemente, a inadequação alimentar por ingestão calórica deficiente e repetitiva deve ser motivo de preocupação, já que a ingestão de micronutrientes está estreitamente relacionada com a ingestão de energia. As crianças, cujo consumo de energia é menor, apresentam frequentemente deficiência de ferro e zinco (Domingues, 2011). De acordo com González (2005), além das características de desenvolvimento da linguagem e interação social, as crianças autistas podem apresentar desordens gastrointestinais, como a diminuição da produção de enzimas digestivas, inflamações da parede intestinal, e alteração da permeabilidade intestinal. Todos estes fatores contribuem para o agravamento dos sintomas dos portadores da doença. O objetivo fundamental dos pais deve ser incentivar e trabalhar junto com a criança para que ela se torne cada vez mais independente (Possi et al., 2011). Segue abaixo algumas das principais manifestações clínicas e características da doença:

1. *Dificuldades de socialização e comunicação:*

- a. Contato visual atípico (encarar alguém por muito tempo ou não manter contato visual);
- b. Invasão do espaço pessoal de outras pessoas (ficar muito próximo, falar alto ou encostar-se às pessoas de forma “inapropriada”);
- c. Interesse reduzido em socializar;
- d. Dificuldade em entender o comportamento, motivos e intenções de outras pessoas;
- e. Dificuldade em reconhecer as expressões faciais de outras pessoas, bem como as entonações dos tons de voz;
- f. Dificuldade em revezar as falas em uma conversa, com tendência ao monólogo;
- g. Dificuldade de conversas curtas ou de manter uma conversa;
- h. Ingenuidade social e vulnerabilidade à exploração;

- i. Falta de diplomacia;
- j. Dificuldade de ler entre as linhas ou entender dicas;
- k. Dificuldade de ver as coisas do ponto de vista de outras pessoas;
- l. Dificuldade em resolver conflitos;
- m. Falta de consciência social;
- n. Dificuldade de fazer ou manter amigos;
- o. Dificuldade em compreender as expectativas de outras pessoas;
- p. Dificuldade para julgar o que pode ser relevante ou não para outras pessoas;
- q. Tornar-se obcecado por alguma pessoa de maneira intrusiva;
- r. Dificuldade para lidar com ambiguidades na linguagem;
- s. Ansiedade social;
- t. Solidão (risco aumentado para depressão);
- u. Empatia reduzida;

2. *Comportamentos repetitivos, dificuldade em lidar com mudanças inesperadas e interesses restritos:*

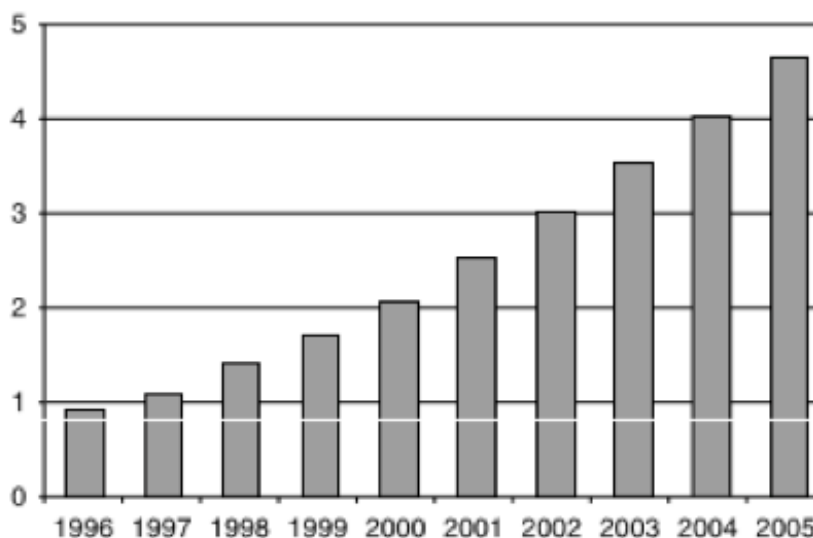
- a. Evitar locais lotados;
- b. Fazer uma coisa de cada vez;
- c. Interesses restritos, ao invés de inúmeros interesses amplos;
- d. Preferência por repetição e rotina;
- e. Ansiedade frente a mudanças;
- f. Necessidade de manutenção de “padrões” de roupas, comidas, rotas, entre outros;
- g. Atenção aos pequenos detalhes;
- h. Necessidade de ordem e precisão rigorosas;

## 4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

Estudos mostram que o diagnóstico de autismo na infância tem prevalência de 1% de toda a população e que, para cada três casos identificados, existem dois indivíduos não diagnosticados (Baron-Cohen et al., 2009). Nos Estados Unidos, uma em cada 68 pessoas recebem o diagnóstico, enquanto que, na Coreia, a proporção é de 1:30 (MacFabe, 2015). No Brasil, estima-se cerca de 2 milhões de casos de autismo, com 50% dos casos ainda não diagnosticados. A prevalência é mais comum no sexo masculino, podendo afetar crianças de diferentes etnias e condições socioeconômicas (MacFabe, 2015).

Além disso, estudos epidemiológicos mostram que a incidência de autismo tem aumentado consideravelmente e em velocidade superior as estimativas (**Figura 2**). Esse aumento se deve, em parte, aos estudos que levaram ao diagnóstico mais preciso dos TEAs e, provavelmente, a alteração do padrão da dieta, em que há um aumento do consumo de produtos processados, industrializados e ácidos graxos saturados, além do aumento na proporção da relação n:6-n:3 (Baron-Cohen S., et al, 2009).

**Figure 2: The rising prevalence of cases on the autism spectrum. Along the Y (vertical) axis are number of cases on the autism spectrum per 10,000 in the population (reproduced with permission [Baron-Cohen, 2008])**



**Figura 2.** A crescente prevalência de casos do espectro autista. Ao longo do eixo Y (vertical) estão os números de casos do espectro autista por 10,000 na população, (Baron-Cohen S., et al., 2008).

## 5. ESTRUTURA QUÍMICA E FUNÇÕES BIOLÓGICAS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) são ácidos graxos que contêm mais de uma dupla ligação. Estes são categorizados em vários grupos de acordo com a estrutura química e a posição da primeira dupla ligação contada a partir do metil terminal; ômega-3 (n-3), n-6, n-7 e n-9 (**Figura 3**).

Os componentes mais importantes são os ácidos graxos essenciais: ácido linoléico - ômega-6 (w-6 – LA) e ácido alfa-linolênico - ômega-3 (w-3 – AAL) que não podem ser metabolizados pelo organismo (Berg et al., 2007). Ambos os ácidos graxos poli-insaturados compartilham das mesmas vias metabólicas e oxidativas; no entanto, os seus produtos metabólicos finais têm efeitos fisiológicos antagônicos (Cook et al., 2004).

Os componentes lipídicos, especialmente os ácidos graxos, desempenham importantes funções na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos. Em humanos, os ácidos graxos linoléico (18:2n-6, AL, w-6) e alfa-linolênico (18:3n-3, AAL, w-3) são necessários para as membranas celulares manterem adequadamente as funções cerebrais e transmissão de impulsos nervosos.

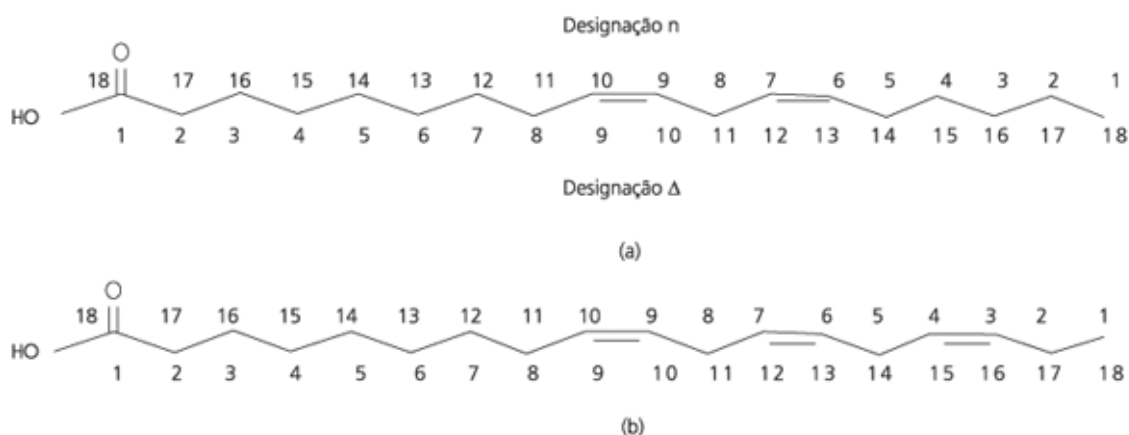
Os ácidos graxos PUFAs são os componentes mais importantes dos fosfolipídios que constituem as membranas celulares, uma vez que suas concentrações podem influenciar propriedades biofísicas da bicamada lipídica (Brooker et al., 2008). Em particular, w-6 AA (ácido araquidônico) e w-3 DHA PUFAs são os principais constituintes das membranas do tecido neural, onde modulam a transdução de sinal que está relacionada com a fluidez das membranas celulares que é parcialmente determinada pelo seu teor de ácidos graxos (Martinez e Mougan, 1998). Assim, a fluidez da membrana é importante para o funcionamento dos receptores e para a eficiência das vias de sinalização ao nível neuronal.

Sabe-se que a presença de ácidos graxos w-3 nas membranas celulares aumenta a fluidez, o que tem sido considerado um aspecto essencial dos efeitos dos w-3 PUFAs no sistema neurológico (Christensen et al., 2011). Por apresentarem efeitos diferentes na fluidez das membranas, a relação de ácidos graxos PUFA w-6/w-3 pode alterar a sua função.

Além disso, os ácidos graxos w-6 e w-3 foram identificados como ligantes endógenos dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) (Abbott,

2009). Os PPARs são um grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionam como fatores de transcrição que regulam a expressão de genes em processos metabólicos relacionados à diferenciação e desenvolvimento celular (Michalik et al., 2006). Este grupo de proteínas é dividido em três principais subtipos: alfa, beta e gama (Abbott , 2009), sendo amplamente expressas em todo o cérebro, especialmente no hipotálamo, região relacionada ao aprendizado e memória (Hajjar et al., 2012).

Além de componentes da membrana fosfolipídica e ligantes endógenos de receptores associados a expressão de genes, os ácidos graxos w-6 e w-3 são precursores de moléculas envolvidas em processos inflamatórios, tais como eicosanoides, prostaglandinas e interleucinas. Os ácidos graxos w-6 e w-3 possuem funções antagônicas: os ácidos graxos w-6 são precursores pró-inflamatórios, enquanto que os ácidos graxos w-3 são precursores anti-inflamatórios (Green et al., 2008). Como consequência, a relação w-6/w-3 pode influenciar o estado imunológico e diversos outros sistemas da criança.



**Figura 3.** Estruturas dos ácidos linoléico (a) e alfa-linolênico (b).



## 6. ASPECTOS NUTRICIONAIS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

A relação de consumo w-6/w-3 mudou radicalmente ao longo da história da humanidade, em função da oferta de alimentos e dos hábitos alimentares atuais. Na era paleolítica, a prevalência da ingestão de frutas e folhas determinava uma quantidade limitada de gorduras na dieta. Nesta época, a relação de ácidos graxos poli-insaturados w-6/w-3 era de 1:1 (Simopoulos, 2011).

Há cerca de 80 anos, os óleos de origem vegetal como o óleo de canola, óleo de soja, óleo de girassol, entre outros, foram produzidos pela primeira vez. Inicialmente, estes óleos funcionavam como substitutos das gorduras saturadas, sendo uma opção importante para pessoas com dislipidemias e risco vascular aumentado. Em 1986, os óleos ricos em ácidos graxos w-6 se tornaram comercialmente disponíveis em mercados e o seu consumo aumentou drasticamente (Blasbalg et al., 2011). Assim, as dietas modernas passaram a possuir uma relação de w-6/w-3 desbalanceada, o que pode ter importante influência no metabolismo humano (Simopoulos, 2011).

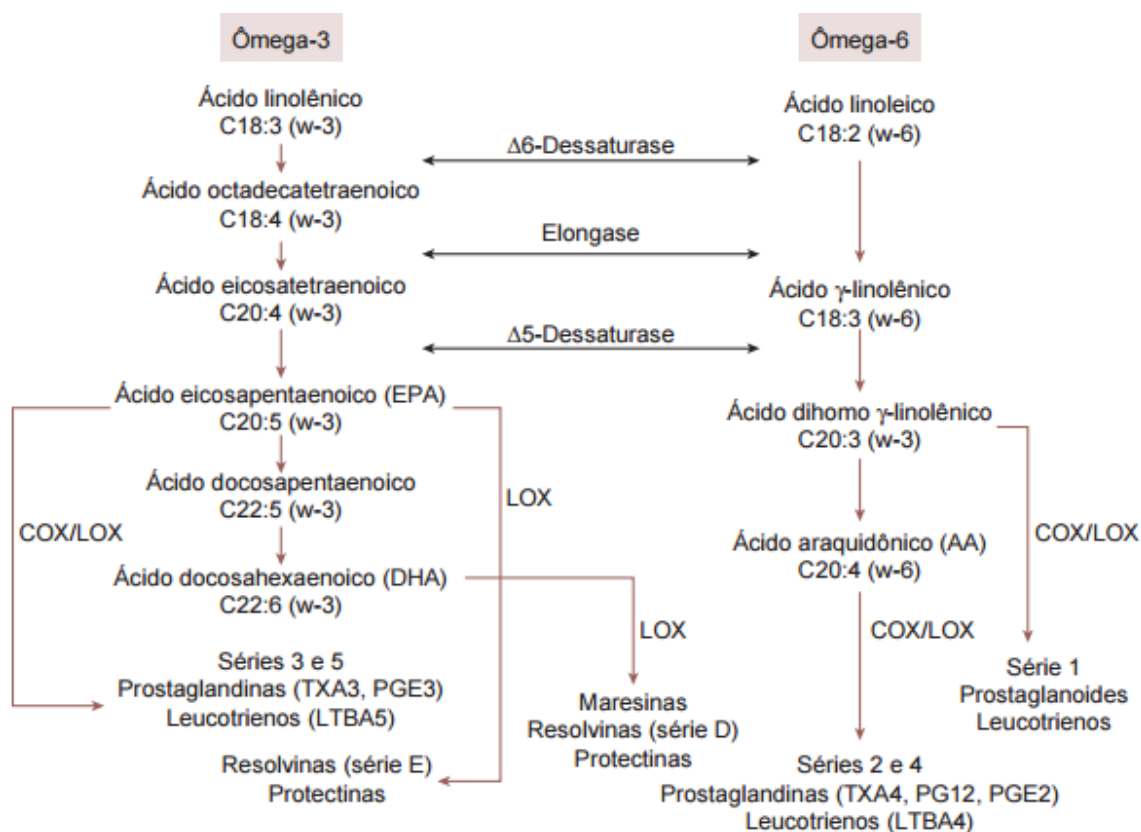
Atualmente, a dieta ocidental é caracterizada por um baixo consumo de ácidos graxos ômega-3, numa proporção de w:6-w:3 que pode alcançar a razão de 20:1. (Levant et al., 2006).

A relação entre os dois ácidos graxos é fundamental, pois o desbalanço entre eles favorece a geração de mediadores pró-inflamatórios no organismo, o que pode afetar as funções neurológicas, agravar doenças pré-existentes e aumentar o risco de desenvolvimento de morbidades (Anna et al., 2005). Vale ressaltar que mudanças no consumo alimentar, como o aumento de ácidos graxos w-6 e diminuição da ingestão de ácidos graxos w-3, têm um efeito significativo no teor de lipídios do cérebro (Simopoulos, 2011).

Os ácidos graxos w-3 podem ser encontrados na dieta humana através do ALA (ácido alfa-linolênico), DHA (ácido docosahexaenóico) e EPA (ácido eicosapentaenóico). O DHA e EPA são encontrados em frutos do mar; apesar dos peixes não produzirem os ácidos graxos EPA e DHA, os mesmos são sintetizados por organismos marinhos unicelulares, sendo consumidos e incorporados às membranas celulares dos peixes (Harris, 2004). Enquanto que o ALA é encontrado em óleos de

nozes e vegetais e não é produzido pelo corpo humano, sendo obtido através da dieta ou suplementação.

O nosso organismo produz EPA a partir do ALA, e à partir deste, produz o DHA, embora essa conversão seja pequena e indivíduo dependente (Simopoulos, 2011). O EPA e o AA (ácido araquidônico) são essenciais para a produção de eicosanóides, mediadores inflamatórios de origem lipídica, sintetizados a partir dos ácidos graxos w-6, como o AA, ou dos ácidos graxos w-3, como os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) (**Figura 4**). O DHA encontra-se em abundância nas células de retina e neurônios; assim, funções como relaxamento e contração dos músculos, coagulação, digestão, fertilidade, divisão celular, crescimento, controle de inflamação, entre outros, podem ser influenciados pelos



LOX: lipoxigenase, COX: ciclooxygenase.  
ácidos graxos w-3.

**Figura 4.** Processos de dessaturação e elongação do ômega-3 e ômega-6 e consequente geração de compostos bioativos (Gowdak M, et al. 2015).

## 7. ÔMEGA-3 E TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

Apesar dos avanços científicos no tratamento dos transtornos de neurodesenvolvimento crônico, estudos clínicos longitudinais ainda são escassos. Atualmente, o tratamento dos TEAs é dependente de estratégias comportamentais intensivas e educacionais, logo nos primeiros anos de vida (*National Research Council*, 2001). Há mais de 50 anos, terapias psicofarmacológicas têm sido estudadas e, até o momento, somente a Risperidona e o Aripiprazol foram aprovados para o controle da irritação (*Food and Drug Administration* - FDA) (Mankad et al., 2015). Consequentemente, tratamentos complementares e alternativos são amplamente procurados.

A busca de alternativas para o tratamento dos TEAs levantou a hipótese de que anormalidades do metabolismo de ácidos graxos possam estar relacionadas a transtornos mentais. Os ácidos graxos mais investigados são os w-3 por serem considerados componentes essenciais das membranas das células nervosas e fundamentais para o desenvolvimento neurológico (Levant et al., 2006).

Neste sentido, estudos que buscam estabelecer a relação dos ácidos graxos w-3 com distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como os TEAs, têm aumentado na literatura científica (Bent et al., 2009; Mankad et al., 2015).

Voigt, et al. (2014) estudaram 48 crianças de 3 a 10 anos de idade, que receberam diariamente suplementação com 200 mg de DHA durante 6 meses. As possíveis mudanças no comportamento das crianças foram listadas pelos pais, professores e investigadores. A adesão ao tratamento foi avaliada pelo aumento de 431% do nível plasmático de DHA daqueles que receberam a suplementação. Nesta investigação, não houve diferença no relato de alteração de sintomas das crianças que receberam a suplementação, de acordo com a Clinical Global Impression (CGI-I) (Klein et al., 1992). Os investigadores citaram o tamanho da amostra como uma limitação do estudo.

Em outra investigação, duplo-cego, randomizada e controlada, Amminger et al. (2007) avaliaram o efeito da suplementação de 1,5g/dia de ômega-3 (0,84g EPA/dia + 0,7g DHA/dia) em 13 crianças com TEA de 5 a 17 anos de idade, durante 6 semanas. Neste estudo, o grupo suplementado melhorou a capacidade de interação social e de argumentação. Assim, os resultados deste estudo fornecem evidência

preliminar de que os ácidos graxos ômega-3 podem ser um tratamento eficaz para as crianças com autismo, demandando mais estudos na área.

Em estudo de caso, o efeito da suplementação de EPA nos sintomas do TEA foi avaliado em criança de 11 anos de idade (Johnson & Hollander, 2006). A criança apresentava sintomas psiquiátricos importantes, tais como birras, agressão, depressão, ansiedade e pensamentos obsessivos. Ao longo de 4 semanas, as doses de EPA foram aumentando progressivamente até a dosagem máxima de 540 mg de EPA/dia, ao completar 8 semanas. Ao final do estudo, especialistas e pais relataram melhorias comportamentais principalmente na eliminação de medo excessivo e excitação.

Meguid et al., (2008) testaram o efeito da suplementação de DHA (240mg/dia) e EPA (52mg/dia) em 30 crianças com TEA. Vinte crianças apresentaram melhoras no comportamento característico do autismo.

No estudo piloto de Meiri et al., (2009) 10 crianças com TEA foram suplementadas com 2 cápsulas de 500mg/dia contendo 190mg de EPA e 90mg de DHA durante 12 semanas. Das 9 crianças que completaram o estudo, 8 apresentaram melhoras em 33% dos sintomas de acordo com avaliação do questionário aplicado.

Em uma revisão, James et al., (2011) estudaram os efeitos do ômega-3 sobre as principais características e sintomas associados ao TEA. Os autores realizaram meta-análise dos estudos selecionados por três principais características: interação social, comunicação e comportamentos estereotipados, além de hiperatividade, considerada uma característica secundária. Da análise de oito artigos, somente dois ensaios clínicos foram incluídos totalizando 37 crianças autistas com algum nível de deficiência intelectual. Não foi evidenciado efeito do ômega-3 sobre a interação social, comunicação, comportamentos estereotipados ou hiperatividade. Os autores concluíram que mais ensaios clínicos randomizados são necessários, além de um período de seguimento maior.

Bent et al., (2011) realizaram um estudo piloto randomizado e controlado para determinar a viabilidade, segurança inicial e eficácia dos ácidos graxos ômega-3 fornecendo, através de pudins com sabor de laranja, 0,7g de EPA e 0,46g de DHA, totalizando 1,3g ômega-3/dia para o tratamento de hiperatividade em 27 crianças com TEA. Após 12 semanas de intervenção, através do Aberrant Behavior Checklist (escala ABC) que apresenta 58 itens divididos em 5 subescalas: I – irritabilidade, agitação e choro (15 itens); II – letargia e esquivas sociais (16 itens); III – comportamento

estereotipado (7 itens); IV – hiperatividade (16 itens); V – fala inapropriada (4 itens) (Aman MG, et al., 1987), 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. O tratamento foi bem tolerado, apesar disso, estatisticamente as diferenças na melhora da hiperatividade das crianças suplementadas para as que receberam placebo, não foi significativa, desta forma, este estudo não encontrou benefícios a partir da suplementação de ácidos graxos ômega-3 para crianças com TEA.

Bent et al., (2014) reportaram um estudo clínico randomizado controlado para analisar o efeito da suplementação diária de 1,3g de ômega-3 (350 mg EPA + 230mg DHA) nos sintomas de hiperatividade de 57 crianças autistas, durante 6 semanas. As crianças que foram suplementadas, tiveram uma maior redução da hiperatividade (-5,3 pontos), em comparação com o grupo placebo (-2,6 pontos), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Assim, a conclusão do estudo é que uma amostra maior é necessária para determinar definitivamente a eficácia dos ácidos graxos ômega-3 para crianças com TEA.

Estudo recente conduzido por Ooi et al., (2015) avaliou o efeito da suplementação de 1g/dia de ômega-3 (EPA + DHA) em 41 crianças autistas com idades entre 7-18 anos (36 meninos e 5 meninas), durante o período de 12 semanas. Foram encontradas melhoras significativas relacionadas aos problemas sociais e de atenção destas crianças, através dos questionários aplicados: Social Responsiveness Scale (Hus et al., 2013) e Social and Attention Problems syndrome scales of the Child Behavior Checklist (Achenbach, 1991). Além disso, os resultados subjetivos foram reforçados pela correlação significativa entre a concentração plasmática de ácidos graxos e as variações dos principais sintomas dos TEAs. A concentração basal de ácidos graxos foi preditiva de resposta ao tratamento, ou seja, as melhores respostas foram observadas nas crianças que apresentavam conteúdo inicialmente de ômega-3 mais baixos. Os resultados deste estudo fortalecem a ideia de que as crianças com TEA podem se beneficiar com a suplementação de ômega-3.

Em 2015, Mankad et al. realizaram estudo randomizado controlado com 38 crianças (28 meninos e 10 meninas) de 2 a 5 anos com TEA e suplementação diária de EPA e DHA, que foi aumentando gradualmente, sempre na razão de 3:1 (EPA/DHA), até alcançar a suplementação final de 1,5g/dia de ômega-3 durante 6 meses. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em grupos caso e placebo na

proporção de 1:1 Não havia diferença entre os grupos quanto a severidade dos sintomas autistas, funções adaptativas ou ganhos de linguagem. Neste estudo, houve melhora nos problemas de externalização no grupo placebo em relação ao grupo que recebeu a suplementação. Segundo o estudo, podem haver diversas explicações para o fato, tais quais: todos os participantes tinham até 5 anos de idade, grupo pouco estudado por outros trabalhos, além disso, a maioria das crianças participantes eram minimamente verbais e, a presença de estresse pode ter colaborado, entre outras possíveis razões. Desta forma, o estudo não suporta a hipótese de que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 em crianças com TEA promove benefícios eficazes em relação ao quadro de sintomas ou funções adaptativas. Ainda, sugere que altas doses de ácidos graxos ômega-3 podem prejudicar a externalização de comportamentos, sendo necessários mais estudos específicos na área.

A grande heterogenicidade de fenótipos e etiologias dos TEAs demonstra que é realmente improvável que um determinado tratamento apresente os mesmos efeitos em todos os pacientes. Soma-se a isso a falta de estudos com seguimentos e tamanho amostral maiores e com a utilização de doses padronizadas de suplementação de ômega-3 em crianças portadoras de TEAs.

Ainda, algumas questões específicas em relação ao uso da suplementação de ômega-3 em crianças autistas devem ser feitas: qual é o total da dose administrada que alcança a corrente sanguínea? Qual é a quantidade de ômega-3 que atravessa a barreira hemato-encefálica? Quais são as áreas específicas do cérebro que mais se beneficiam com a suplementação desse ácido graxo? A suplementação com altas doses de ômega-3 é livre de efeitos tóxicos e pode ser administrada em crianças?

Além das respostas a estas questões, faltam estudos voltados a identificação a nível molecular da causa primária da deficiência de ômega-3 em crianças com TEAs (Johnson et al., 2014; Kral, Eriksen, Souders, & Pinto-Martin, 2013; Sharp et al., 2013).

O Transtorno do Espectro Autista, especialmente em crianças, corresponde a um quadro de extrema complexidade, exigindo que abordagens multidisciplinares sejam efetivadas, visando-se não somente, a questão educacional e o quadro de sintomas, mas, principalmente, o estabelecimento de etiologias e quadros clínicos bem definidos, passíveis de prognósticos precisos e abordagens terapêuticas eficazes.

O autismo é uma condição complicada, na qual a nutrição e os fatores ambientais desempenham papéis primordiais para a melhoria da qualidade de vida do indivíduo. Por fim, fica a necessidade urgente para uma metodologia mais rigorosa nos estudos, ensaios controlados com placebo para fornecer orientação baseada em evidências científicas para as famílias, comunidade científica e clínica, sobre métodos de intervenção alternativos e complementares de tratamento. Na ausência destes estudos, a eficácia para o tratamento dos TEAs com suplementação de ômega-3 em crianças permanece indefinida.

## REFERÊNCIAS

1. J. Hocchman. Histoire de l'autisme. Paris : Odile jacob, 2009. p. 27
2. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-IV. Porto Alegre: Artmed; 1995.
3. Organização Mundial de Saúde - OMS. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
4. Tordjman S, Somogvi E, Coulon N, et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53.
5. Esparham A, Smith T, Belmont J, et al. Nutritional and metabolic biomarkers in Autism Spectrum Disorders: an exploratory study. *Integrative Medicine*. 2015;14(2).
6. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged by 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*, 2014;63(2):1-21.
7. Weintraub, K. Autism counts. *Nature* 479, 22–24. 2011.
8. Sharp W. G., Berry R. C., McCracken C., Nuhu N. N., Marvel E., Saulnier C. A., Jaquess D. L. (2013). Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 2159–2173. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-013-1771-5>
9. Bicer A. H., & Alsaffar A. A. (2013). Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Research in Developmental Disabilities*, 34, 3978–3987. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.024>
10. Williams P. G., Dalrymple N., & Neal J. (2000). Eating habits of children with autism. *Pediatric Nursing*, 26, 259–264.
11. Anderson S. E., Must A., Curtin C., & Bandini L. G. (2012). Meals in Our Household: Reliability and initial validation of a questionnaire to assess child mealtime behaviors and family mealtime environments. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112, 276–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.035>
12. Rogers L. G., Magill-Evans J., & Rempel G. R. (2012). Mothers' challenges in feeding their children with autism spectrum disorder - Managing more than just picky eating. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 24, 19–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s10882-011-9252-2>
13. Emond A., Emmett P., Steer C., & Golding J. (2010). Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 126, e337–e342. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2391>
14. Hyman S. L., Stewart P. A., Schmidt B., Cain U., Lemcke N., Foley J. T., . . . Ng P. K. (2012). Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*, 130 (Suppl. 2), S145–S153. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0900L>
15. Zimmer M. H., Hart L. C., Manning-Courtney P., Murray D. S., Bing N. M., & Summer S. (2012). Food variety as a predictor of nutritional status among



- children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 549–556. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-011-1268-z>
16. Johnson C. R., Turner K., Stewart P. A., Schmidt B., Shui A., Macklin E., . . . Hyman S. L. (2014). Relationships between feeding problems, behavioral characteristics and nutritional quality in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44, 2175–2184. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-014-2095-9>
  17. Matson J. L., Fodstad J. C., & Dempsey T. (2009). The relationship of children's feeding problems to core symptoms of autism and PDD–NOS. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3, 759–766. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2009.02.005>
  18. Nadon G., Feldman D. E., Dunn W., & Gisela E. (2011). Association of sensory processing and eating problems in children with autism spectrum disorders. *Autism Research and Treatment*, 2011, 541926 <http://dx.doi.org/10.1155/2011/541926>
  19. Paterson H., & Peck K. (2011). Sensory processing ability and eating behaviour in children with autism. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 24, 301 [http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2011.01175\\_31.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2011.01175_31.x)
  20. Kral T. V. E., Eriksen W. T., Souders M. C., & Pinto-Martin J. A. (2013). Eating behaviors, diet quality, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorders: A brief review. *Journal of Pediatric Nursing*, 28, 548–556. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2013.01.008>
  21. Tanner K, Case-Smith J, Nahikian-Nelms M, et al. Behavioral and physiological factors associated with selective eating in children with autism spectrum disorder. *The American Journal Occupational Therapy*. 2015.
  22. Meiri G, Bichovsky Y, Belmaker R H. Omega 3 fatty acid treatment in autism. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2009; 19(4).
  23. Bleuler E. Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Kaufmann P. *Dicionário enciclopédico de psicanálise*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor, 1996.
  24. Abramovitch S. Correntes teóricas sobre o autismo infantil precoce. In: *Psicanálise e psiquiatria: controvérsias e convergências*. In: QUINET, Antonio (org.). *Psicanálise e psiquiatria: controvérsias e convergências*. Rio de Janeiro: Rios Ambiciosos, 2001, p.255-260
  25. American Psychiatric Association [10 March 2013]; DSM-5 Frequently asked questions: can you describe the dimensional assessments that are being considered for DSM-5? 2013 from <http://www.dsm5.org/about/Pages/faq.aspx#3>.
  26. MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015.
  27. Kolvin I. Diagnostic criteria and classification of childhood psychoses. *The British Journal of Psychiatry*. 1971: 118-381.
  28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 1th ed., tr Author; Washington, DC: 1952.
  29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3th ed., tr Author; 1980.
  30. Kawicka A., Regulaska-Ilow B., et al.; How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Wroclaw Medical University, Department of Dietetics - Wroclaw, Poland – 2013*.

31. National Collaborating Centre for Mental Health. Autism: recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum. *The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*, 2012.
32. Defensoria Pública do Estado de São Paulo, Cartilha Direitos das Pessoas com Autismo, 1 ed., Mar. 2011.
33. Domingues, G., Relação entre medicamentos e ganho de peso em indivíduos portadores de autismo e outras síndromes relacionadas. 2011.
34. Gonzáles, G., Manifestaciones Gastrointestinales en Trastornos del Espectro Autista, *Rev. Colombia Médica*, Vol. 36, n.2, suppl. 1, p. 36-38. 2005.
35. Possi, K. C., Holanda, M. V., Freitas, J. V. M., O impacto do diagnóstico do autismo nos pais e a importância da inserção precoce no tratamento da criança autista, *Rev. Psychiatry on line Brasil*, vol.16, n.1 São Paulo, Jul. 2011.
36. Baron-Cohen S., et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British Journal of Psychiatry*. 2009.
37. Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L. *Biochemistry*. W.H. Freeman and Company, New York. 2007.
38. Cook H, McMaster C. Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 4th edition ed. Amsterdam: Elsevier. p. 181-204. 2004.
39. Anna E, Esparham MD, Smith T, et al. Nutritional and Metabolic Biomarkers in Autism Spectrum Disorders: An Exploratory Study. 2005.
40. 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.
41. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function and dietary regulation of delta-6, delta-5 and delta-9 desaturases. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24(4):345-76.
42. Harris, W. S. Fish oil supplementation: Evidence for health benefits. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2004; 71, 208–221.
43. Levant B, Radel JD, Carlson SE: Reduced brain DHA content after a single reproductive cycle in female rats fed a diet deficient in N-3 polyunsaturated fatty acids. *Biol Psychiatry* 60:987–990, 2006.
44. National Research Council. Committee on Educational Interventions for Children with Autism. Division of Behavioral and Social Sciences and Education. *Educating Children With Autism*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
45. Mankad D., Dupuis A., et al.; A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism*. 2015.
46. Brooker, R.J., Widmaier, E.P., Graham, L.E., Stiling, P.D. Membrane structure and transport. In: Reudy, P.E.(Ed.), *Biology*. McGraw-Hill, New York, pp. 85–104. 2008.
47. Martinez, M., Mougan, I., 1998. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J. Neurochem*. 71, 2528–2533.
48. Christensen, J.H., Schmidt, E.B., Svensson, M. n-3 polyunsaturated fatty acids, lipids and lipoproteins in end-stage renal disease. *Clin. Lipidol*. 6, 563–576. 2011.
49. Abbott, B.D. Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod. Toxicol*. 27, 246–257. 2009.
50. Michalik, L., Auwerx, J., Berger, J.P., Chatterjee, V.K., Glass, C.K., Gonzalez, F.J., Grimaldi, P.A., Kadowaki, T., Lazar, M.A., O'Rahilly, S., Palmer, C.N.,

- Plutzky, J., Reddy, J.K., Spiegelman, B.M., Staels, B., Wahli, W. International Union of Pharmacology: LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol. Rev.* 58, 726–741. 2006.
51. Hajjar, T., Meng, G.Y., Rajion, M.A., Vidyadaran, S., Othman, F., Farjam, A.S., Li, T.A., Ebrahimi, M. Omega 3 polyunsaturated fatty acid improves spatial learning and hippocampal peroxisome proliferator activated receptors (PPARalpha and PPARgamma) gene expression in rats. *BMC Neurosci.* 13, 109. 2012.
  52. Green, J.T., Orr, S.K., Bazinet, R.P. The emerging role of group VI calciumindependent phospholipase A2 in releasing docosahexaenoic acid from brain phospholipids. *J. Lipid Res.* 49, 939–944. 2008.
  53. Simopoulos, A.P. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol. Neurobiol.* 44, 203–215. 2011.
  54. Gowdak M, Cartolano F, Pappiani C, Damasceno N. Ácidos graxos ômega-3 e hipertensão arterial sistêmica: Evidências científicas baseadas em ensaios clínicos controlados. *Rev. Hipertensão.* 18,3:73-84. 2015.
  55. Blasbalg, T.L., Hibbeln, J.R., Ramsden, C.E., Majchrzak, S.F., Rawlings, R.R. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 950–962. 2011.
  56. Pardo, C.A., Eberhart, C.G. The neurobiology of autism. *Brain Pathol.* 17, 434–447. 2007.
  57. Robert G. Voigt, y Michael W. Mellon, z Slavica K. Katusic, Amy L. Weaver, Dietrich Matern, Bryan Mellon, jjCraig L. Jensen, and William J. Barbaresi. Dietary Docosahexaenoic Acid Supplementation in Children With Autism. *Clinical Trials.* 2014.
  58. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(1):21-8.
  59. Amminger P.G., Berger G.E., Schafer M.R., et al.. Omega-3 fatty acids supplementation in children with Autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol. Psychiatry* 2007, 61, 551-553.
  60. Johnson S.M., Hollander E. Evidence that eicosapentaenoic acid is affective in treating Autism. *J. Clin. Psychiatry.* 2006.
  61. Meguid NA, Atta HM, Gouda AS, Khalil RO. Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin. Biochem.* 2008; 41(13):1044-1048.
  62. James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD007992.
  63. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Fitzgerald-Gustafson KM, Kepler A, Doty T. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy reduces heart rate and positively affects distribution of attention. *Pediatr Res.* 2011;70(4):406-410.
  64. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, et al. A pilot randomized controlled trial of ômega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J. Autism Dev Disorder.* 2011;41:545-554.
  65. Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi JE, Widjaja F, Kalb L, Nestle J, Law P. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014.

66. Aman MG, Singh NN, Turbott SH. Reliability of the Aberrant Behavior Checklist and the effect of variations in instructions. *Am J Ment Defic* 1987; 92:237-40.
67. Ooi YP, Weng SJ, Jang LY, 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.* 2015;69:969-971.
68. Hus V, Bishop S, Gotham K, Huerta M, Lord C. Factors influencing scores on the social responsiveness scale. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(2):216-24.
69. Achenbach, T. M. (1991). Integrative guide for the 1991 CBCL/4-18, YSR and TRF profiles. Burlington: Department of Psychiatry, University of Vermont.
70. Mankad D, Dupuis A, Smile S, et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Mol Autism.* 2015;6:18.
71. Bernard Rimland, Stephen M. Autism Research Institute. San Diego, California. 1999.