

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS**

GISELLE ALVES DE OLIVEIRA

**Potenciais Relacionados a Eventos Auditivos em
Crianças Portadoras de TDAH Forma Mista e Suas
Mudanças Após Tratamento Com Metilfenidato**

VITÓRIA

2012

GISELLE ALVES DE OLIVEIRA

**Potenciais Relacionados a Eventos Auditivos em
Crianças Portadoras de TDAH Forma Mista e Suas
Mudanças Após Tratamento Com Metilfenidato**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ester Miyuki Nakamura Palácios

Co-orientadora : Prof.^a Dr.^a Jane Tagarro Corrêa Ferreira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

VITÓRIA

2012

Oliveira, Giselle, Alves de

Potenciais Relacionados a Eventos Auditivos em Crianças Portadoras de TDAH Forma Mista e Suas Mudanças Após Tratamento Com Metilfenidato.

Giselle Alves de Oliveira – Vitória, 2012. 90 p.

Tese, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ester Miyuki Nakamura Palacios.

1. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. 2. Potencial relacionado a Eventos. 3. Metilfenidato. 4. Atenção sustentada. 5. Tarefa *Oddball* Auditiva. 6. Estímulo Distrator

Potenciais Relacionados a Eventos Auditivos em Crianças Portadoras de TDAH Forma Mista e Suas Mudanças Após Tratamento Com Metilfenidato

GISELLE ALVES DE OLIVEIRA

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios – Orientadora, UFES

Profa. Dra. Jane Tagarro Corrêa Ferreira – Co orientadora UFES

Prof. Dr. Roney W. Oliveira-UFES

Pof. Dr.Mauricio Cagy-UFF

**Prof. Dr. Ivanita Stefanon
Coordenador do PPGCF – UFES**

VITÓRIA

2012

Agradecimentos:

A minha família, fonte constante de inspiração e apoio.

A minha orientadora Prof^a. Ester por me fazer entender que a beleza da perfeição está nos detalhes das imperfeições.

A minha co-orientadora Prof^a.Jane Tagarro por me ensinar a arte da paciência.

Aos meus pacientes por entenderem minha dedicação à pesquisa.

Aos meus amigos e professores da pós-graduação.

Aos meus amigos do ambulatório de pediatria e casa 05.

E a todos que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

Lista de tabelas

Tabela 1	Dados demográficos dos participantes dos grupos TDAH e controle, incluindo número de indivíduos em cada grupo, idade, gênero, anos de estudo, tipo de instituição de ensino freqüentado e classe social.....	51
Tabela 2	Exames laboratoriais dos grupos controle e TDAH sem medicação.	52
Tabela 3	Escore médios (Média \pm e.p.m.) dos sintomas divididos em 03 categorias segundo escala SNAP IV preenchida por pais e professores em crianças do grupo controle e TDAH sem tratamento.....	53
Tabela 4	Capacidade intelectual das crianças dos grupos controle e TDAH segundo teste de Raven.....	54
Tabela 5	Latência constituída por 50% da área do segmento que compreende o componente N2 observadas em crianças TDAH comparadas a crianças controles, e também na verificação dos efeitos do tratamento com o metilfenidato (MFD) por 3 meses ou por 3 e 6 meses.....	69
Tabela 6	Latência constituída por 50% da área do segmento que compreende o componente P3 observadas em crianças TDAH comparadas a crianças controles, e também na verificação dos efeitos do tratamento com o metilfenidato (MFD) por 3 meses ou por 3 e 6 meses.....	70
Tabela 7	Latência constituída por 50% da área do segmento que compreende o componente LN observadas em crianças TDAH comparadas a crianças controles, e também na verificação dos efeitos do tratamento com o metilfenidato (MFD) por 3 meses ou por 3 e 6 meses.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 01** Diagrama demonstrando os procedimentos para realização do Potencial Relacionado a Eventos (PRE). Extraído e traduzido de T.W.Picton, O.G.Lins e M.Scherg - capítulo 1 pg.4 - Handbook of neuropsychology, vol 10, 1995, F.Boller e J.Grafman (Eds).....35
- Figura 02** Fluxograma da seleção de pacientes no ambulatório especializado do serviço de pediatria do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.....49
- Figura 03** Fluxograma da seleção de controles.....50
- Figura 04** Tempo de reação (TR) no desempenho da tarefa *oddball* do grupo TDAH sem tratamento comparado ao controle (A), após 3 meses de medicação (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....55
- Figura 05** Números de acertos no desempenho da tarefa *oddball* do grupo TDAH sem tratamento comparado ao controle (A), após 3 meses de medicação (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....57
- Figura 06** Número de erros por omissão no desempenho da tarefa *oddball* do grupo TDAH sem tratamento comparado ao controle (A), após 3 meses de medicação (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....58
- Figura 07** Registros de potenciais relacionados a eventos (PREs) nos sítios Fz, Cz e Pz s pelos estímulos padrão, alvo e distratores em crianças dos grupos controle e TDAH (*grand average*).....59
- Figura 08** Registros de potenciais relacionados a eventos (PREs) nos sítios Fz, Cz e Pz evocados pelos estímulos padrão, alvo e distratores em crianças do grupo TDAH antes (inicial) e após 3 e 6 meses de tratamento com o metilfenidato (MFD) (*grand average*).....60
- Figura 09** Registros de potenciais relacionados a eventos (PREs) nos sítios Fz, Cz e Pz evocados pelos estímulos padrão, alvo e distratores em

crianças dos grupos controle e TDAH após 6 meses de tratamento com o metilfenidato (MFD) (*grand average*).....61

Figura 10 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente N2 (100 – 240 ms) para o estímulo padrão do paradigma *oddball* em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....62

Figura 11 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente N2 (100 – 240 ms) para o estímulo alvo do paradigma *oddball* em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....63

Figura 12 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente N2 (100 – 240 ms) para o estímulo distrator em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....64

Figura 13 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente P3(250 – 600 ms) para o estímulo padrão em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD)(C).....65

Figura 14 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente P3 (250 – 600 ms) para o estímulo alvo em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD)(C).....66

Figura 15 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente P3(250 – 400 ms) para o estímulo distrator em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (B) e após 3 e 6 meses de tratamento (C).....67

Figura 16 Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente LN (410 – 700 ms) para o estímulo distrator em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).....68

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIPEME = Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado
ADC = “Analog-to-digital converter”
ADHD = “Attention Deficit and Hyperactivity Disorder”
ANOVA = Análise de Variância
APA = Associação Americana de Psiquiatria
bp = “Base pair”
CCS = Centro de Ciências da Saúde
CID-10 = Classificação Internacional de Doenças – 10ª. Edição
Cz = Central linha média
DSM IV = Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais, quarta edição
DSM IV-TR = Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais, quarta edição revisada
DA = Dopamina
DAT-1 = Transportador de dopamina
dB = Decibéis
DRD4 = Gene do receptor D4 de dopamina
D4 = Receptor do tipo 4 dopaminérgico
ENT = Exame Neurológico Tradicional
e.p.m = Erro padrão da média
ES = Espírito Santo
Fpz = Fronto-polar linha média
FZ = Frontal linha média
Hz = Hertz
Kg = Kilograma
LI = Liberação imediata
LN = “*Late Negativity*”
MFD = Metilfenidato
mg = Miligrama
ms = Milisegundos
MTA = “Multimodal Treatment of Children with ADHD”
PRE=Potencial Relacionado a Eventos
NA = Noradrenalina
N1 = Primeira onda positiva após 100 ms à apresentação do estímulo
N2 = Segunda onda negativa após 200 milisegundos à apresentação do estímulo
OD = Odds Ratio
OMS = Organização Mundial de Saúde
OROS = Sistema de Liberação Osmótica
PAC = Processamento Auditivo Central
P3 = Terceira onda positiva após 300 ms à exposição ao estímulo
PZ = Parietal linha média
QI= Quociente de Inteligência
RAVEN = Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (Teste de Inteligência)
RS= Rio Grande do Sul
SESA = Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo
SNAP-IV = Escala de Swanson, Noland e Pelham, versão IV
SUS = Sistema Único de Saúde
TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TC=Transtorno de Conduta
TOD = Transtorno Opositor Desafiador
TR = Tempo de reação
TSH = Hormônio tireoestimulante
T4 = Tiroxina livre
UFES = Universidade Federal do Espírito Santo
WISC – Wechsler Intelligence Scale for Children
VNTR = “Variable number tandem repeat”
 μv = Micro Voltes

SUMÁRIO

RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Conceito.....	17
1.2 Epidemiologia.....	18
1.3 Etiologia	20
1.4 Neurobiologia.....	23
1.5 Quadro Clínico e Subtipos.....	29
1.6. Tratamento Farmacológico.....	31
1.7. Potencial Relacionado a Eventos (PRE).....	32
2.OBJETIVOS.....	36
2.1 Objetivos Gerais.....	36
2.2 Objetivos Específicos.....	36
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	37
3.1. Delineamento da Pesquisa.....	37
3.2. Amostras.....	37
3.2.1. Grupos experimentais.....	37
3.2.2. Critérios de inclusão.....	39
3.2.3. Critérios de exclusão.....	39
3.3. Procedimentos Diagnósticos.....	40
3.3.1 Na Unidade de Saúde.....	40

3.3.2. Escala SNAP- IV versão para pais e professores.....	42
3.3.3 Avaliação Neuropsicológica.....	43
3.3.4. Classificação Socioeconômica da ABIPEME.....	44
3.5 Exame eletrofisiológico de potencial relacionado a eventos com paradigma oddball auditivo com distratores.....	44
3.5.1 Avaliação do traçado após o registro.....	46
3.6. Tratamento Farmacológico.....	47
4.RESULTADOS.....	49
4.1.Dados Demográficos.....	49
4.2. Resultado dos Exames Complementares.....	52
4. 3. Resultado Escala SNAP IV.....	53
4. 4. Resultados do teste Matrizes coloridas Progressivas de Raven.....	54
4.5. Dosagens de metilfenidato aos 3 e 06 meses de tratamento.....	54
4.6. Desempenho Paradigma <i>Oddball</i>	54
4.6.1. Tempo de Reação ao Estímulo Alvo.....	54
4.6.2. Acertos.....	56
4.6.3. Erros por Omissão.....	57
4.7. Amplitude Média dos componentes PRE.....	59
4.7.1 Componente N2	62
4.7.2 Componente P3.....	65
4.7.3 Componente LN.....	67
4.8 50% Área de Latência.....	68
4.8.1. Componente N2.....	69

4.8.2 Componente P3.....	70
4.8.3. Componente LN.....	71
5. DISCUSSÃO.....	72
5.1. Características Gerais dos Grupos.....	72
5.2. Exames Complementares.....	74
5.3. Desempenho cognitivo na Tarefa <i>Oddball</i>	74
5.4. Componentes do potencial relacionados a eventos na tarefa <i>oddball</i> com estímulos auditivos e distratores.....	76
5.4.1. Componente N2	77
5.4.2. Componente P3 e LN.....	79
6. CONCLUSÕES.....	82
7. REFERÊNCIAS.....	83

RESUMO

Trata o presente de um estudo aberto que acompanhou 22 crianças portadoras de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) forma combinada, algumas em comorbidade com Transtorno Opositor Desafiante (TOD), no ambulatório especializado do serviço de pediatria do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal do Espírito Santo por 03 a 06 meses em tratamento com metilfenidato de liberação imediata (dosagem média de 0,5 mg/Kg/dia). As crianças afetadas foram submetidas a exames de potencial relacionado a eventos (PRE) e tarefas *oddball* auditivas com 03 estímulos antes e 03 meses após introdução da medicação. Apenas um subgrupo de 13 crianças TDAH foram avaliadas com 06 meses. Quando comparado a controles pareados por idade, sexo e anos de escolaridade, o grupo TDAH apresentou pior desempenho (tempo de reação, acertos e erros por omissão) na tarefa de atenção sustentada com melhora relevante observada aos 03 meses de medicação que se acentuou após 06 meses. Na análise do traçado, os componentes N2 distrator e P3 padrão do grupo TDAH apresentaram maior amplitude antes do tratamento comparados aos componentes do grupo controle. A redução da amplitude destes componentes ocorreu gradualmente ao longo do tratamento, já sendo observado com 03 meses de metilfenidato. Conclui-se que o processamento perceptual de estímulos relevantes são sobrepujados pelo processamento de estímulos distratores e não relevantes à tarefa nas crianças TDAH antes do tratamento com metilfenidato, com uma tendência de maior direcionamento atencional ao “novo”. Ao longo de 03 a 06 meses de tratamento, houve uma melhora do desempenho e dos padrões eletrofisiológicos, confirmando o efeito ótimo da medicação sobre o déficit atencional do grupo estudado.

ABSTRACT

This was an open-study that followed 22 children with Attention Deficit Disorder and Hyperactivity Disorder (ADHD) combined with or without Oppositional Defiant Disorder (ODD) as comorbidity in the pediatric service of the University Hospital Cassiano Antônio de Moraes / Health Sciences Center / Federal University of Espírito Santo for 03 and 06 months of treatment with immediate-released methylphenidate (average dose of 0.5 mg / kg / day). ADHD children were examined by event-related potential (ERP) with auditory oddball task with 03 stimuli before and after medication. Only 13 ADHD children were evaluated after 06 months of treatment, while the whole group was examined after 03 months of medication. When compared to matched controls for age, sex and schooling, the ADHD group had a worse performance (reaction time, hits and errors by default) in the sustained attention task with significant improvement observed after 03 months of medication that increased after 06 months of treatment. The mean amplitude of N2 “distractor” and P3 “standard” for ADHD group was larger before treatment compared to control group. These amplitudes significantly decreased after 03 and 06 months of methylphenidate. We concluded that the perceptual processing of relevant stimuli is overcome by the processing of distracting stimuli that is not relevant to the task in ADHD children before treatment, with a tendency to allocate more attention to the new stimuli. After 03 to 06 months of treatment, there was an improvement of performance and electrophysiological patterns and we could confirm the optimal effect of medication on attentional deficits in the ADHD group.

1-Introdução:

1.1-Conceito:

Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade ou TDAH é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por impulsividade, hiperatividade e desatenção que começa a se manifestar geralmente antes dos 07 anos de idade, gerando significativo impacto negativo sobre o indivíduo muitas vezes até a vida adulta. Pessoas portadoras de TDAH tendem a ter menores conquistas profissionais e acadêmicas, importantes dificuldades nos relacionamentos sociais e maior tendência a desenvolver abuso de substâncias (Biederman e cols.;1997).

O conceito atual de TDAH na infância é alvo de grandes controvérsias tanto na literatura leiga quanto acadêmica. Muitos questionamentos levam em conta a subjetividade presente na percepção dos sintomas por parte de pais e professores, na ausência de uma etiologia bem definida e na inexistência de exames complementares que possam mapear as disfunções cerebrais do portador de TDAH. Portanto, não podemos pensar num conceito clássico de doença única e estática, mas devemos considerar o conceito de um complexo conjunto de sintomas com fatores multicausais ambientais e genéticos com uma heterogênea expressão fenotípica que se modifica de acordo com o grau de desenvolvimento neuropsicológico do indivíduo (Joel T. Nigg; 2006).

O modelo teórico de disfunção executiva de Russel Barkley (1997), que caracterizou o TDAH como déficit do desenvolvimento das funções executivas em especial da capacidade de autocontrole comportamental incluindo o emocional, consolidou o córtex pré-frontal e suas conexões como principal estrutura envolvida no mecanismo neurofisiológico desta síndrome. Determinou uma relação mais clara e testável entre os processos cognitivo e neural a partir do conhecimento global multidisciplinar e contribuiu significativamente para os avanços científicos na área de psicopatologia do desenvolvimento (Karin Brocki e cols.; 2008). Desde então, houve uma crescente valorização dos sintomas da esfera emocional como intolerância à frustração, impaciência e irritabilidade,

alçados ao patamar de características principais e relacionados à grande dificuldade social experienciada pelos portadores e sua maior susceptibilidade à comorbidades como o transtorno opositor desafiante (TOD) (Russel Barkley; 2010).

Thomas Brown, em seu recente livro (2009) enfatiza a similaridade de seu modelo cognitivo com o modelo de Barkley, também definindo TDAH essencialmente como uma desordem com funções executivas inadequadamente desenvolvidas sem primazia de uma sobre a outra, mas ressalta a superioridade da entrevista clínica como ferramenta de análise da capacidade do indivíduo em administrar tarefas do dia-a-dia sobre os testes neuropsicológicos convencionais (figura complexa de Rey, torre de Londres, teste de Stroop e teste de cartas de Wisconsin). Considera a subvalorização dos sintomas relacionados às dificuldades do controle emocional nos indivíduos com TDAH presente nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais revisado (DSM IV-TR; 2002) da Associação Americana de Psiquiatria (APA) um grave erro, ressaltando a importante interação entre o processamento emocional e as funções executivas na compreensão da complexa sintomatologia do portador de TDAH.

1.2-Epidemiologia:

a)Prevalência na infância e adolescência

Várias revisões da literatura têm relatado taxas de prevalência muito variável em todo o mundo, variando no mínimo de 1% para quase 20% entre crianças em idade escolar (Faraone e cols.; 2003). Explicações para a grande diversidade dos resultados são baseadas principalmente na não uniformidade do diagnóstico de TDAH, nas informações inadequadas sobre idade, sexo, raça e situação sócio-econômica das populações estudadas e nos métodos não padronizados de análise dos dados (Rowland e cols.; 2002).

No Brasil, 484 crianças da 1ª série do ensino fundamental em Porto Alegre (Rio Grande do Sul) foram avaliadas por Guardiola e cols.(2000), sendo obtida uma taxa de prevalência de 18% quando adotados critérios diagnósticos do DSM-IV

(APA, 1994) e uma taxa de 3,5 % quando foram utilizadas as avaliações comportamentais baseadas em entrevistas com os professores, o exame neurológico evolutivo e testes neuropsicológicos (subtestes do WISC). Enquanto que Rohde e cols. (2001) também em Porto Alegre (RS), encontrou uma taxa de prevalência de 5,8% entre 1013 adolescentes de 12 a 14 anos de idade segundo critérios do DSM IV (APA, 1994).

b) Persistência dos sintomas na adolescência e idade adulta

Estudos longitudinais tem demonstrado claro declínio dos sintomas de hiperatividade e impulsividade com a idade, mas há a persistência dos sintomas de desatenção. A estimativa de persistência do diagnóstico no adulto varia de 4 a 80% segundo estudos disponíveis, cujos critérios metodológicos não são padronizados, incluindo principalmente a definição dos sintomas persistentes e o impacto destes na rotina do indivíduo (Barkley e cols.; 2006).

Carmen Lara e cols. (2009) demonstraram que cerca de 50% dos casos de TDAH na infância continuam a preencher todos os critérios para TDAH quando adultos. A persistência dos sintomas na fase adulta estaria significativamente associada a fatores como gravidade dos sintomas relatados retrospectivamente na infância, presença de comorbidades em especial o transtorno depressivo maior, história familiar de ansiedade paterna, transtorno de personalidade anti-social dos pais e diagnóstico da forma combinada de TDAH.

c) Diferenças entre gêneros:

A proporção da prevalência masculina sobre a população feminina entre crianças diagnosticadas com TDAH em amostras clínicas foi de 9:1 a 2:1 de acordo com dados levantados pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) em 2002. Porém em amostras de comunidades, os pesquisadores encontraram uma taxa de 3:1 a 2:1 (J.Gershon; 2002) e a justificativa para esta discrepante diferença foi atribuída a uma menor indicação para tratamentos especializados das meninas portadoras de TDAH. Observaram que elas apresentaram menor risco para desordens disruptivas como transtorno opoitor desafiante (TOD) e transtornos de conduta (TC), sintomas menos severos de TDAH e maior risco

para problemas internalizantes como ansiedade e depressão, havendo uma menor percepção diagnóstica por parte de pais e professores. Como os meninos hiperativos e agressivos foram mais notados em sala de aula, receberam indicação a tratamento clínico em maior intensidade. E conseqüentemente milhares de meninas portadoras de TDAH ficaram sem diagnóstico e tratamento adequado (Coles e cols.; 2012). Mesmo quando havia evidências suficientes de que elas exibiam 16 vezes maior chance de repetição escolar, menor desempenho nos testes de QI verbal e total quando comparadas com controles femininos pareados (Biederman e cols.;1999).

Rucklidge e Tannock (2001) chamaram a atenção sobre a maior chance de isolamento e rejeição social, ideação suicida e comportamento de auto agressão experienciados por adolescentes portadoras de TDAH quando comparadas com controles, reforçando a necessidade de informações mais esclarecedoras a pais e professores sobre as apresentações diferenciadas de acordo com o gênero entre os portadores de TDAH.

1.3-Etiologia:

a)Genética:

TDAH é considerado um fenótipo complexo e de herança multifatorial com participações importantes de genes e agentes ambientais na etiologia. Estudos genéticos clássicos envolvendo estudos de famílias, gêmeos, crianças adotados e análises de segregação foram fundamentais para determinar a contribuição genética no desenvolvimento do TDAH. Os estudos com famílias compararam parentes de primeiro grau (pai, mãe e irmãos) de afetados e de controles quanto á ocorrência de TDAH. A maioria destes estudos evidenciaram chance quanto à presença de um parente acometido entre os portadores em torno de 2 a 8 vezes maior. Estudos com gêmeos monozigóticos estimaram um valor de herdabilidade de 77% e as pesquisas entre crianças afetadas adotadas ou não mostraram pais com diagnóstico de TDAH 03 vezes mais prevalentes entre os biológicos do que entre os adotivos.E um risco de 2 a 8 vezes maior quando comparamos os primeiros com a população em geral. As análises de segregação que permitem demonstrar o tipo de herança

envolvido na transmissão gênica não conseguiram atribuir a um único gene a responsabilidade pela grande variação fenotípica do TDAH. Atualmente, acredita-se que múltiplos genes de pequeno efeito talvez associados a genes modificadores confirmam susceptibilidade à síndrome (Biederman, 2005).

No campo da genética molecular, as pesquisas de “genes candidatos” ocorreram com base nos evidentes envolvimento do circuito fronto-estriato-cerebelar na fisiopatologia do TDAH, sendo aqueles responsáveis pela codificação de componentes do sistema catecolaminérgico os mais estudados. Até o momento, foram publicados inúmeros trabalhos que evidenciaram doze possíveis genes candidatos. Entretanto, a maioria prioriza apenas dois genes, que são:

SLC6A3 ou gene do transportador de dopamina (DAT1) no cromossoma 5

(5 p15.3)

Como esta proteína transportadora é inibida pelos estimulantes usados no tratamento de TDAH, a investigação de seu gene foi uma consequência óbvia. Estudos com ratos “knockout” para este gene evidenciaram comportamentos agitados e desinibidos destes animais que melhoraram após tratamento com psicoestimulantes (Gainetdinov e cols.;1999). Dogherty e cols.(1999), usando tomografia com emissão de pósitron único e o radiofármaco altrapane, conseguiram encontrar uma atividade aumentada da DAT1 no estriado de 70% dos adultos com TDAH estudados. Enquanto que Cook e cols. (1995) relataram uma associação entre TDAH e 10 cópias de um polimorfismo do número de repetições em tandem (VNTR) formado por uma seqüência de 40 pares de base (pb) localizados na região 3’ não traduzida do gene SLC6A3, mas cujo odds ratio (OR) calculado em estudos de meta-análise variou de 1,16 a 1,27 (Biederman, 2005).

Gene do receptor D4 de dopamina (DRD4) no cromossoma 11 (11p15.5)

Como DRD4 é um receptor abundante na região fronto-subcortical e responde às estimulações dopaminérgicas e noradrenérgicas, seu gene despertou grande interesse entre os pesquisadores. Principalmente após o trabalho de Asghari e colaboradores que evidenciou uma menor resposta do receptor D4 à dopamina em culturas de células CHO-K1 com 07 cópias do polimorfismo VNTR formado por 48 pares de base (bp) no exon 3 do gene DRD4 (Asghari e cols.;1995). Seu odds ratio variou de 1,9 em estudos com caso-controle a 1,4 em estudos com famílias (Faraone e cols.;2001).

b)Fatores ambientais

Vários fatores ambientais parecem contribuir para a etiologia do TDAH como baixo peso neonatal, hábito materno de fumar ou ingestão abusiva de bebida alcoólica durante a gravidez, intoxicações e hipoxemia neonatal. O tabagismo na gravidez está relacionado ao baixo peso, prematuridade e natimortalidade, além de aumentar em 04 vezes o risco de a criança desenvolver TDAH, independente da mãe ser portadora (Linnet e cols.;2005).

Os resultados dos estudos sobre a relação de causalidade entre TDAH e a exposição pré-natal ao álcool são muito controversos. Piñeda e cols. (2007) realizaram um estudo coorte com 486 crianças colombianas com idade entre 6 e 11 anos e concluíram que mães bebedoras graves (uma dose ou mais ao dia) durante os primeiros 02 meses de gestação tiveram 14 vezes maior chance de terem filhos portadores. Enquanto que Rodriguez e colaboradores ao compararem os resultados de 03 estudos coortes realizados na Dinamarca e Finlândia relacionados à gravidez e saúde neonatal, não encontraram relação entre o consumo de álcool materno e TDAH, mas foram os indicadores sociais como idade materna, estrutura familiar e status sócio-financeiro quando desfavoráveis e considerados em conjunto, que aumentaram o risco de TDAH em mais de duas vezes (Rodriguez e cols.; 2009).

1.4-Neurobiologia:

a)Estudos volumétricos cerebrais:

As crianças com TDAH tem cerca de 3 a 5% de redução volumétrica cerebral total em relação aos controles pareados, principalmente o hemisfério cerebral direito. Embora a quase totalidade de estudos de neuroimagem sejam realizados em meninos, nenhuma diferença foi encontrada quando o volume cerebral de meninas e meninos afetados foram comparados. As estruturas-chaves como o córtex pré-frontal, gânglios da base e cerebelo apresentaram uma redução de seus volumes em torno de 10 a 12 % em média (Krain e cols.; 2006).

As principais regiões com anormalidades encontradas em estudos de neuroimagem estrutural em crianças e adolescentes com TDAH são:

Estruturas e Achados principais*

Córtex pré frontal	volume diminuído, com redução da assimetria direito-esquerda,
Gânglios da base	volume diminuído mais à direita, sem alterações, volume diminuído,
Núcleo caudado	
Putamen	
Globo pálido	
Cerebelo	volume diminuído no vermis mais à direita, (lobo posterior e inferior – lóbulos VIII-X),
Corpo caloso	volume diminuído na porção anterior e inferior da região rostral e esplênio,
Giro cingulado	diminuição do volume da substância cinzenta do cingulado posterior direito.

*Dados segundo Seidman e cols. (2005)

Castellanos e cols. (2002) compararam o volume cerebral de 152 crianças e adolescentes de 5 a 18 anos (89 meninos e 63 meninas) com a forma combinada de TDAH com e sem tratamento e de 139 controles pareados (83

meninos e 56 meninas. Projetaram curvas de crescimento longitudinal para o volume cerebral total e de áreas cerebrais como córtex pré-frontal, gânglios da base e cerebelo, sabidamente alterados nos indivíduos portadores. Demonstram que as curvas que representam o crescimento volumétrico destas estruturas cerebrais ao longo da idade entre estes dois grupos ascenderam sempre paralelas ao longo da idade, mas mantendo a diferença volumétrica inferior inicial independente da introdução do tratamento para o grupo TDAH. Só houve recuperação dos valores e quase nulidade da diferença anterior no meio da adolescência (em média aos 15 anos de idade) para o núcleo caudado.

Nakao e cols. (2011) realizaram uma meta-análise de 17 estudos que usaram métodos para estudos volumétricos de estruturas cerebrais mais modernos baseados em voxel, envolvendo crianças e adultos com diagnóstico de TDAH. Seu objetivo foi avaliar através de métodos de metaregressão o efeito da idade e da medicação sobre o volume da substância cinzenta. Detectaram uma robusta correlação positiva e independente entre a normalização do volume diminuído dos gânglios da base à direita (núcleo caudado, putâmen e globo pálido) nos portadores comparados aos controles, com a progressão da idade e uso de psicoestimulantes, sugerindo reparos estruturais e correções maturacionais operados por estes dois fatores.

b)Atraso maturacional:

O cérebro de uma criança aos 05 anos de idade já atingiu mais de 90% do volume total do cérebro adulto. O volume da substância branca aumenta linearmente, acompanhando o processo de mielinização. Até os 02 anos de idade, a mielinização ocorre aceleradamente mas depois continua lentamente até a adolescência tardia nos gânglios da base e até a 3^a a 4^a décadas de vida nos córtex de associação incluindo córtex pré-frontal. O espessamento da substância cinzenta atinge o pico máximo entre 10 a 13 anos de idade no córtex parietal e entre 11 a 12 anos de idade no lobo frontal. Mas a partir dos 06 a 07 anos de idade, sua perda volumétrica começa em regiões como o

tronco cerebral e continuaao longo da adolescência devido provavelmente às podas sinápticas (Halperin e Schulz, 2006). A maturação cortical inicia se posteriormente nas áreas sensório-motoras primárias, progredindo rostralmente em direção ao córtex frontal e caudal lateralmente em direção ao córtex temporal. No córtex frontal, o processo maturacional ocorre primeiro no giro pré-central e pólo frontal, avançando rostralmente e só atingindo as regiões dorsolaterais e orbitais na adolescência e fase adulta jovem (Giedd e cols.; 1999).

O desenvolvimento do processo executivo é paralelo á maturação do córtex pré-frontal da infância á adolescência. Os desempenhos em tarefas que envolvam funções executivas tornam se progressivamente mais acurada e rápida e menos variável, acompanhando uma ativação cada vez mais focal dos gânglios da base e do córtex pré-frontal. Com o aumento da mielinização do córtex frontal esquerdo, observa se melhora na execução de tarefas que envolvam a memória operacional ou “working memory” (Gogtay e cols.;2004).

Shaw e cols. (2007) estudaram a trajetória do desenvolvimento maturacional cortical de crianças portadora de TDAH e controles, determinando a idade em que a espessura cortical atingia seu valor máximo antes de iniciar o declínio com a adolescência. Observaram que o pico máximo de espessura cortical em 50% da área cerebral era atingido em média aos 07 anos e meio nos controles e aos 10 anos e meio entre os portadores de TDAH. Quando as áreas cerebrais foram analisadas separadamente, encontraram diferenças maturacionais entre os dois grupos de quase 05 anos no córtex frontal médio, de 02 anos nos córtex pré-frontais superiores e mediais e de 04 anos nos córtex temporais superiores e médios. O grupo TDAH atingiu o pico de espessura cortical em 50 % da área motora primária aos 07 anos de idade em média, enquanto que o grupo controle só o conseguiu aos 7,4 anos. Em seu recente trabalho, Shaw e cols. (2011) evidenciaram que a velocidade de estreitamento da espessura cortical em especial na região pré-frontal e temporal que ocorre normalmente com a chegada da adolescência está inversamente associada à severidade dos sintomas da síndrome. Portanto, estes achados favorecem a hipótese de que a disfunção frontal cortical e

subcortical observada nas crianças acometidas diminuiriam à medida que o atraso maturacional fosse recuperado em algum momento da vida do indivíduo, acompanhado pela melhora da sintomatologia.

Cubillo e cols. (2011) compararam imagens de ressonância funcional de crianças com TDAH virgens de tratamento e adultos com diagnóstico de TDAH na infância cujos sintomas persistiam e nunca tinham sido submetidos a tratamento enquanto realizavam tarefas de atenção sustentada com e sem recompensa. Seus achados demonstraram piora da ativação do circuito fronto-estriato-cerebelar que media o processo atencional e o controle cognitivo e do circuito fronto-temporo-límbico que controla o afeto e a motivação nestas duas populações indistintamente. O conceito de TDAH como resultado da disfunção de múltiplos sistemas neurais envolvidos nos mecanismos de planejamento e execução motora, controle cognitivo, atenção e motivação que persistem ao longo da vida do portador contrapõem se à teoria de atraso maturacional que se normaliza eventualmente com a idade.

c) Padrões de ativação neural:

A maioria dos estudos de imagem funcional investiga o desenvolvimento das funções executivas como o controle motor, a inibição de interferência e a flexibilidade mental, todas relacionadas ao controle cognitivo. Durante a execução destas tarefas, encontramos o aumento linear e progressivo de ativação das áreas frontais, estriatais e parietais em detrimento da diminuição da ativação das áreas mais posteriores como o cíngulo posterior, ínsula posterior, cerebelo posterior e região límbica e paralímbica temporal superior (importantes para detecção de estímulos salientes) à medida que a criança saudável avança para idade adulta. As ativações antes mais difusas também tornam se cada vez mais focais (Smith e cols.; 2011).

A atenção sustentada é uma função executiva chave para processos atencionais mais sofisticados como a atenção seletiva e a atenção dividida, bem como para a capacidade cognitiva em geral. Tarefas de atenção sustentada com estímulos auditivos e visuais promovem a ativação dos córtices pré-frontal inferior e dorsolateral, além das regiões estriato-talâmicas,

parieto-temporais e cerebelares anteriores em indivíduos saudáveis. Portanto, nos paradigmas *oddball* em que a meta é detectar os estímulos alvos raros entremeados por estímulos padrões freqüentes, ocorre uma demanda intensa do processo de atenção sustentada e uma ativação das áreas dos giros frontais médios e inferiores e da junção temporo-parietal direita. Alguns estudos têm evidenciado um aumento linear e progressivo da ativação destas regiões com desenvolvimento normal das crianças durante a execução destes paradigmas (Smith e cols.; 2011).

A motivação é extremamente relevante nos processos atencionais e estão intimamente inter-relacionados. A recompensa impacta sobre a cognição via aumento de dopamina no córtex pré-frontal e gânglios da base, levando à melhora do desempenho, aumento do controle cognitivo e melhora da percepção do sinal sobre o ruído (Schultz, 2002).

As crianças e adolescentes em geral são mais susceptíveis as recompensas e reforços devido à imaturidade de estruturas responsáveis pelo controle inibitório como as regiões pré-frontais ventromedial e dorsolateral e estriado dorsal e à super reatividade do sistema paralímbico detector de estímulos salientes. Em tarefas de atenção sustentada, os estímulos alvos recompensados, promovem ativação adicional do sistema atencional executivo cortico-subcortical (“*top-down*”) paralelo à ativação do circuito fronto-estriado dorsal quando comparados aos estímulos alvos não recompensados nas crianças com desenvolvimento típico. Estes achados tiveram um efeito idade dependente, ou seja, se acentuaram com a idade (Smith e cols.;201).

Rubia e cols. (2009) realizaram estudos de imagem funcional com crianças portadoras de TDAH sem comorbidades, crianças portadoras de transtorno de conduta (TC) sem comorbidades e controles durante a realização de tarefas atencionais com e sem recompensa, todas virgens de tratamento. Detectaram uma subativação da região orbitofrontal relacionada à recompensa somente nos portadores de TC, sustentando a hipótese de uma desordem hipossensível à recompensa. Enquanto que no grupo TDAH puro, observaram ativação diminuída da região pré-frontal ventrolateral associada à ativação acentuada

compensatória do cerebelo durante os estímulos sem recompensa, além da ativação reduzida do cíngulo posterior e precuneus durante estímulos recompensados, fornecendo substrato neural para a capacidade reduzida destes pacientes em alocar atenção para alvos relevantes. Os autores concluem que há indícios para bases fisiopatológicas distintas para os dois transtornos que muitas vezes se sobrepõem clinicamente.

d) Vias neuroquímicas no TDAH:

O modelo neuroquímico de Medford e Potter (1989) postulou uma disfunção noradrenérgica com aumento tônico da quantidade de NE no LC, produzindo um déficit no estado de alerta e na capacidade atencional do portador de TDAH, fazendo o indivíduo reagir excessivamente a qualquer estímulo indiferentemente se alvo ou não alvo, distraído se facilmente e não sustentando a atenção.

O modelo de Pliszka e cols. (2005) defendeu uma disfunção de múltiplos sistemas envolvendo neurotransmissores distintos. No sistema atencional posterior (córtex parietal superior, cóliculo superior e núcleo pulvinar do tálamo) que receberiam projeções do LC, haveria uma disfunção noradrenérgica que dificultaria o indivíduo com TDAH a perceber o estímulo novo. E o sistema atencional anterior (CPF e cíngulo anterior) que depende da DA para inibir a atividade neural irrelevante e priorizar a informação vinda dos córtices de associação, sofreria com sua deficiência (Himmelstein e cols.; 2000).

Arnsten e cols. (2009) propuseram que alterações na quantidade ideal de NE e DA disponíveis nos adrenoreceptor $\alpha 2A$ e receptores D1 das células piramidais do CPF, alterariam a capacidade do controle inibitório e regulação atencional do portador.

1.5-Quadro clínico e subtipos:

O diagnóstico de TDAH é eminentemente clínico, baseado em critérios bem definidos provenientes do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV-APA,1994) ou da Classificação Internacional de doenças (CID 10-OMS, 1992). Existem 18 sintomas listados como critérios de TDAH, nove são sintomas de desatenção e os outros nove estão relacionados aos critérios de hiperatividade/impulsividade, cada um tem o mesmo peso para o diagnóstico. O DSM-IV propõe a necessidade de pelo menos seis sintomas de desatenção e/ou seis sintomas de hiperatividade/impulsividade presentes nos últimos seis meses e iniciados antes dos sete de idade. No entanto, vários pesquisadores sugerem que este critérios deve ser relevado principalmente para tipo predominantemente desatento, cujos sintomas só se tornam aparentes em idades mais avançadas, quando a escola tende a tornar se mais difícil (Rowland e cols.; 2002). Os sintomas devem causar claro prejuízo social, acadêmico e/ou profissional em pelo menos dois ou mais ambientes diferentes como casa e escola. O diagnóstico deve ser efetuado dentro de um contexto do desenvolvimento do indivíduo, ou seja, considerando o comportamento e o nível cognitivo esperada para cada faixa etária. O relatório comportamental da dos pais e professores, apesar de divergirem freqüentemente, é a melhor arma diagnóstica inclusive na definição de comorbidades.

O DSM IV definiu três subtipos conforme o predomínio dos sintomas:

1. TDAH com predomínio de sintomas de desatenção;
2. TDAH com predomínio de sintomas de hiperatividade/impulsividade;
3. TDAH combinado.

Na literatura, a proporção do subtipo desatento em amostras clínicas pode variar de 3% a 78% , enquanto que o tipo combinado pode variar de 19% a 93% e o tipo desatento de 2% a 53%. Rowland e cols. (2008) estudaram a causa da variabilidade destes resultados e a atribuíram à diversidade das informações fornecidas por pais e professores na formulação do diagnóstico.

Quando valorizou se apenas o relato dos professores, a forma destenta predominou em 08 de 09 trabalhos avaliados pelos autores. Quando foi considerado o relato conjunto de pais e professores, a forma combinada predominou em 9 de 13 trabalhos avaliados.

O tipo desatento é o mais freqüente no sexo feminino e junto com o tipo combinado parece apresentar uma taxa mais elevada de prejuízo acadêmico. O tipo hiperativo-impulsivo é mais agressivo e tende a ter altas taxas de rejeição e impopularidade entre os colegas (Rohde e cols.;2000a).

Rohde e cols. (2000b) avaliaram 191 adolescentes portadores de TDAH em Porto Alegre (RS), encontrando uma taxa de comorbidade de 47,8% para transtornos disruptivos, 15 a 20% para depressão, 25% para ansiedade e 10 a 25% para transtornos de aprendizagem. Maughan e cols. (2004) ao avaliarem dados de um estudo de coorte com crianças e adolescentes na Grã Bretanha no ano de 1999, determinaram uma taxa de prevalência de 40 a 70% para os transtornos disruptivos do comportamento como o transtorno de conduta (TC) e transtorno opositor desafiante (TOD) entre portadores de TDAH. Devido à alta comorbidade entre estes dois transtornos, muitos pesquisadores têm questionado se representariam condições psiquiátricas distintas ou aspectos diferentes do mesmo fenômeno. Como as crianças com TDAH e TOD tendem a ter sintomas mais severos e maiores problemas sociais do que os portadores da forma pura, Rothenberg e cols. (2000) investigaram a influência da comorbidade nos portadores de TDAH sobre o processamento da informação auditiva. Através de tarefas oddball auditivas com dois tons, analisaram grupos de crianças portadoras de TDAH forma pura além daqueles com tic e TOD. Apenas identificaram alterações nos números de erros por comissão e na variabilidade do TR que foram levemente maiores nos portadores de TDAH e TOD quando comparados com o grupo de controles, grupo de TDAH forma pura e grupo de TDAH com tique. Nenhuma diferença nos parâmetros dos eletrofisiológicos foi encontrada.

1.6-Tratamento farmacológico:

A literatura apresenta os psicoestimulantes como as medicações de primeira escolha para o tratamento de TDAH. Existem mais de 150 estudos controlados, bem conduzidos metodologicamente, demonstrando a eficácia destes fármacos além de sua segurança para crianças e adolescentes. Este grupo de psicoestimulantes compreendem drogas como metilfenidato, sais mistos de anfetamina, dextroanfetamina e lisdexanfetamina. Cerca de 70% dos pacientes respondem adequadamente aos fármacos com boa tolerância (Fulkerson e Webb, 2005).

O metilfenidato é o o fármaco mais utilizado no tratamento de TDAH, cuja produção triplicou nos últimos 10 anos nos Estados Unidos. Já foram realizados mais de 413 estudos randomizados com o MFD em cerca de 19000 crianças com a idade média de 8,8 anos que o utilizaram por um período médio de 06 semanas. Seus maiores efeitos ocorreram sobre o comportamento com o tamanho do efeito em torno de 0,8 a 1.0, mas sobre o desempenho acadêmico este índice atingiu valores de 0,6 a 0,8 (Mary Solanto, Amy Arnsten e F.Xavier Castellanos, 2001).

Num estudo de metanálise, Faraone e Buitelaar (2010) encontraram um efeito moderadamente superior da anfetamina sobre o MFD, que conseguiu um efeito positivo na melhora global dos sintomas TDAH a cada 02 pacientes tratados e uma taxa de falha de 50% em seus efeitos. Enquanto que para o metilfenidato foram necessários 2,6 pacientes para uma resposta positiva com uma taxa de falha de 62%.

O metilfenidato é encontrado em 3 formulações: uma de curta-ação e duas de longa-ação. Destas, uma tem sistema de liberação em 2 pulsos, mimetizando o esquema do metilfenidato de curta-ação quando dado 2 vezes ao dia. A outra utiliza o sistema de liberação osmótica oral (OROS), com duração de efeito de até 12 horas, sendo que a cápsula possui uma tecnologia que permite liberação constante, evitando variações de concentração plasmática. A eficácia de ambas formulações é similar. O metilfenidato de curta ação inicia sua ação em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e meia-vida entre duas a

três horas, mantendo efeito em até 5 horas. A dose terapêutica normalmente varia de 0,3 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia (Smoot e cols.; 2007).

A ação do metilfenidato provavelmente está relacionado com a inibição do transportador de dopamina (DAT), promovendo uma maior quantidade de dopamina na fenda sináptica, além de estimular os receptores alfa e beta-adrenérgicos com liberação de noradrenalina nos terminais sinápticos. Ou ainda pode inibir a monamino oxidase. Portanto seus efeitos colaterais são dose-dependentes e diminuem de acordo com troca de horário de tomada ou redução das doses. Os mais comuns são insônia, redução do apetite, dor de estômago e cefaléia. Mas as complicações cardiovasculares requerem uma monitorização cuidadosa (Mary Solanto, Amy Arnsten e F.Xavier Castellanos, 2001).

A atomoxetina é um inibidor da recaptção da noradrenalina, indicado também no tratamtno do TDAH, porém tem a eficácia inferior que os estimulantes, mas usa tolerabilidade é maior. Apesar da ocorrência rara de sua hepatotoxicidade, é recomendado uma monitorização frequente em seus usuários (Kemner e cols.; 2005).

1.7 ERP ou Potencial relacionado a eventos

O potencial relacionado a eventos (PRE) trata se de um método não invasivo para medir a atividade cerebral durante a realização de um processo neurocognitivo específico, obtido através da promediación de segmentos do registro eletroencefalográfico selecionados a partir da ocorrência no tempo de eventos previamente determinados. Suas ondas resultam de flutuações na voltagem da atividade elétrica cerebral quando um indivíduo é exposto a estímulos sensoriais, quando deve escolher respostas ou tomar decisões.

Três procedimentos básicos são necessários para avaliar o PRE. Primeiro, os potenciais elétricos devem ser registrados a partir do escalpe. Segundo, suas análises devem fornecer medições com valores coerentes e adequados.

Terceiro, após correções e projeções estatísticas dos valores resultantes, os gráficos são conferidos visualmente em detalhes.

O registro dos potenciais elétricos ocorre de forma analógica, mas sua análise é realizada digitalmente após a conversão analógico-digital dos dados (ADC). Todos os dados são armazenados conforme a localização do eletrodo no couro cabeludo e sua distribuição no tempo. As disposições da positividade e negatividade das ondas nos gráficos podem ser determinadas para cima ou para baixo segundo a conveniência do autor (Steven Luck, 2005). Em todos os gráficos apresentados no presente estudo, estabeleceu-se que a positividade da onda será sempre colocada para cima, e obviamente a negatividade para baixo da abscissa (eixo x).

O registro eletroencefalográfico resulta da soma de potenciais pós sinápticos de grande populações de células piramidais corticais orientados de uma maneira similar com respeito ao escalpe e que disparam simultaneamente mediante a apresentação de um determinado estímulo, conferindo uma resolução temporal ao exame na ordem de 1 milissegundo, porém não permite a localização exata dos geradores desta corrente dipolo. Por isso é aconselhável que as pesquisas procurem conjugar os achados do PRE aos resultados de exames de imagem como a ressonância funcional que tem resolução espacial de milímetros. Como o PRE permite a medida contínua de todo processo cerebral que transcorre entre um determinado estímulo utilizado numa tarefa cognitiva e a resposta do indivíduo, é possível determinar detalhes deste processo, principalmente quando não existe uma resposta comportamental. Mas as respostas comportamentais como tempo de reação podem ser mais facilmente interpretadas do que o significado funcional de uma determinada onda no PRE.

As ondas visualizadas nos gráficos dos registros constituem séries de picos que variam em polaridade, amplitude e duração. Cada pico isolado não reflete um processo cerebral específico, mas sim o conjunto de “picos” que constituem um “componente” que reflete toda alteração de voltagem registrada no escalpe no transcorrer de um período de tempo estando este relacionado a um

processo neural específico evocado por um estímulo. Os termos componentes e onda serão utilizados como sinônimos neste trabalho.

A polaridade positiva ou negativa de um determinado componente não significa que ele está associado a um processo excitatório ou inibitório, mas didaticamente sua voltagem influenciou sua nomenclatura. Convencionou se chamar a primeira onda negativa encontrada em 100 ms após o estímulo de N1 e primeira onda positiva em 100 ms após o estímulo de P1 e assim sucessivamente. As primeiras ondas encontradas como P1 e N1 são chamados de componentes exógenos, pois sofrem influência das características físicas do estímulo utilizado. As mais tardias como P2, N2 e P3 são chamados de endógenos por serem dependentes dos processos cognitivos.

Quando avaliamos os componentes, utilizamos parâmetros como amplitude, latência e topografia para localizá-los no registro. Porém, tarefas cognitivas específicas podem gerar componentes específicos, bem como características específicas do estímulo utilizado. Portanto o desenho do paradigma utilizado no exame é fundamental para se estudar este ou aquele componente. O paradigma “*oddball*” que apresenta estímulos freqüentes (70 a 80% das vezes) intercalados com estímulos raros (30 a 20 % das vezes) foi criado para avaliar o processo de atenção seletiva. O indivíduo é orientado a responder o mais rápido possível ao estímulo alvo raro, apertando um botão de um *joystick*. Assim, podemos avaliar desde o processamento sensorial inicial na região temporal, responsável por gerar o componente N1 até etapas mais sofisticadas no processo cortico-subcortical (*top-down*) como o componente P3, ligado ao processo atencional e tomada de decisão (Steven Luck e Emily Kappenman, 2012).

O estudo do componente P3 engloba uma vasta literatura que se inicia em 1965 com os primeiros trabalhos de Sutton e cols. Pode ser subdividido em dois sucomponentes: o P3a e o P3b, que tem características singulares cada um. O P3a tem amplitude máxima em região frontal acontecendo 60 a 80 ms antes do que P3b, cuja amplitude máxima ocorre na região centroparietal. Os

estímulos novos inesperados e/ou salientes que capturam a atenção involuntariamente são os responsáveis por elicitar P3a, enquanto que os estímulos relevantes raros elicitam o P3b. Portanto é necessária uma tarefa *oddball* com no mínimo 3 estímulos sendo um deles o distrator para podermos observá-los. Inúmeras pesquisas localizam no córtex préfrontal lateral a fonte geradora do P3a e o relacionam ao processo de controle *top down* no direcionamento da atenção e detecção do novo com participação do sistema dopaminérgico. O P3b teria sua fonte geradora na região temporoparietal e estaria relacionado ao processo de classificação do estímulo, facilitando a tomada de decisão com a participação do sistema noradrenérgico (Polich e Criado, 2006).

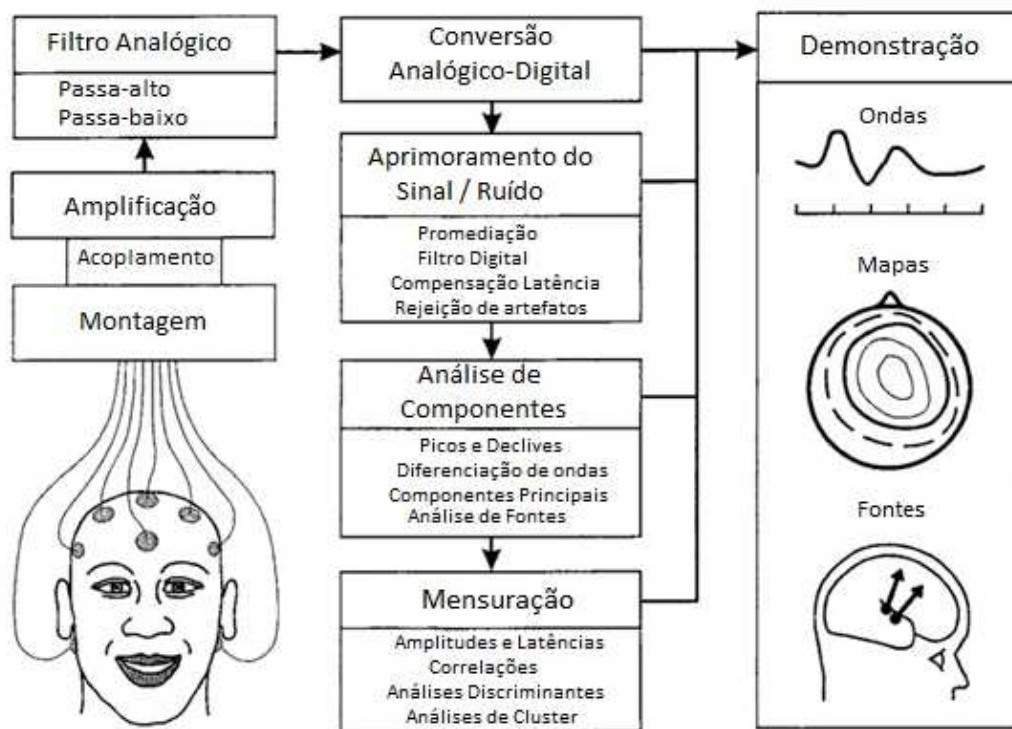


Figura 1. Diagrama demonstrando os procedimentos para realização do Potencial Relacionado a Eventos (PRE). Extraído e traduzido de T.W.Picton, O.G.Lins e M.Scherg - capítulo 1 pg.4 - Handbook of neuropsychology, vol 10, 1995, F.Boller e J.Grafman (Eds).

A literatura sobre estudos eletrofisiológicos envolvendo PRE em crianças portadores de TDAH no Brasil é quase inexistente. Pesquisas envolvendo tarefas *oddball* ou paradigmas semelhantes precisam ser reproduzidas, uma vez que a grande variabilidade dos resultados encontrados nos mais variados centros de referência podem produzir novas explicações para achados antes

inconclusivos. Aprimorar o conhecimento sobre as mais variadas técnicas na análise do PRE permite acompanhar o avanço tecnológico às dispensas de um baixo custo se considerar os exames de neuroimagem e os complexos estudos genéticos. A possibilidade de avaliar o efeito dos psicoestimulantes por um prazo de 3 a 6 meses sobre as mais variadas etapas do processo de atenção seletiva na criança TDAH é vital na elucidação do mecanismo de ação prolongado desta droga sobre as redes neurais.

3-Objetivos gerais e específicos:

3.1-Objetivos gerais:

Determinar o perfil eletrofisiológico através da realização do potencial relacionado a eventos em uma amostra de crianças portadoras de TDAH forma combinada virgem de tratamento no serviço de atendimento especializado do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes comparada a crianças controle pareadas por idade e escolaridade, e acompanhar o efeito do tratamento farmacológico com metilfenidato nestes parâmetros por 3 e 6 meses.

3.2-Objetivos específicos:

- Identificar os componentes do PRE relevantes no grupo TDAH sem MFD evocados durante a tarefa *oddball* auditiva com distratores e compará-los com os do grupo controle.
- Quantificar o desempenho (tempo de reação, números de acertos e erros por omissão) do grupo TDAH sem MFD durante a tarefa *oddball* auditiva com 3 estímulos e compará-lo ao grupo controle.
- Determinar a influência do metilfenidato sobre a amplitude e latência dos componentes ERP evocados pelos estímulos padrão, alvo e distratores sob o paradigma *oddball* com terceiro estímulo no grupo TDAH com 3 e 6 meses de tratamento.
- Determinar a influência do metilfenidato sobre os parâmetros do desempenho cognitivo da tarefa *oddball* no grupo TDAH com 3 e 6 meses de tratamento.

3-Material e Métodos:

3.1 Delineamentos da Pesquisa

A pesquisa compreende um estudo longitudinal envolvendo crianças de 07 a 12 anos de idade provenientes do serviço especializado do ambulatório de pediatria do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) que foram acompanhadas por 06 (seis) meses em média. Foram realizadas avaliações cognitivas, de aptidões pedagógicas e triagem fonoaudiológica com avaliação do processamento auditivo central (PAC) paralelas à realização de estudo eletrofisiológico de potencial relacionado a eventos (PRE) utilizando o paradigma *oddball* auditivo com 03 estímulos antes do início do tratamento com metilfenidato de liberação imediata e após 3 e 6 meses de medicação. Seus resultados iniciais foram comparados com os de crianças voluntárias sem diagnóstico de TDAH pareadas por idade, sexo, classe social e anos de estudo, recrutados em escolas públicas e particulares na área metropolitana da Grande Vitória.

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (Anexo I).

3.2. Amostras

3.2.1. Grupos experimentais

Duas amostras foram constituídas para o presente estudo:

Grupo Controle: 19 crianças com idade entre 07 a 12 anos foram recrutadas em escolas da rede pública e privadas, de primeiro grau, na região metropolitana da Grande Vitória, por meio de entrevistas decorridas entre julho e dezembro de 2011.

Grupo TDAH: 22 crianças com idade entre 7 a 12 anos procedentes de Serviços de Atendimento em Saúde Pública, em Ambulatório de Pediatria Especializada em Dificuldades Escolares do HUCAM/CCS/UFES com

diagnóstico de TDAH forma combinada foram acompanhadas no período de janeiro a dezembro de 2011.

A constituição do grupo controle foi feita por pareamento a partir dos critérios idade, anos de escolaridade e classe social e sexo. Como as crianças do grupo TDAH habitavam em vários municípios próximos à capital, não houve uniformidade quanto às escolas e suas respectivas localidades durante a busca por controles. Tentou-se seguir um padrão próximo ao do grupo TDAH com predomínio de moradores do Município de Vitória.

A seleção dos controles foi feita a partir de um contato inicial com a direção e grupo pedagógico das escolas, que após consentimento paterno, nos forneceu uma lista de crianças com desempenho escolar dentro da média. Estas crianças e seus pais foram convidados via contato telefônico a comparecer ao ambulatório de pediatria e então esclarecidos sobre o objetivo da pesquisa.

Todo atendimento médico foi realizado com a frequência média de uma vez ao mês, exceto para os controles que compareceram a uma única avaliação. A avaliação neuropsicológica foi realizada em todas as crianças por uma estudante de psicologia, sob a orientação de professores responsáveis e em salas destacadas para esta finalidade no ambulatório de pediatria. A triagem fonoaudiológica compreendeu avaliação de escrita e leitura aplicada a todos os participantes no ambulatório de pediatria por uma fonoaudióloga especializada em linguagem. Nestes locais havia todo conforto e tranquilidade necessária para a realização destas tarefas que eram marcadas conforme as conveniências dos pais e dos profissionais. Se necessário mais de uma avaliação era marcada para o mesmo dia, mas sempre com a preocupação de não sobrecarregar o examinando. A avaliação audiométrica e o exame de processamento auditivo central foram realizados por uma equipe de fonoaudiólogas especializadas na Universidade de Vila Velha (Vila Velha-ES). Para participar do estudo todos os indivíduos obedeceram a critérios de inclusão e exclusão, que foram:

3.2.2. Critérios de inclusão:

- Crianças e adolescentes, com idade entre 7 – 12 anos completos, cursando o 1º grau de escolaridade, de ambos os sexos, atendidas em regime ambulatorial.
- Diagnóstico firmado de TDAH forma combinada mesmo em comorbidade com o transtorno opositor desafiante (TOD), baseados em roteiro de entrevista proposta pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) e pela escala de entrevista SNAP IV.
- Nível intelectual médio ou superior à média, avaliado pelo teste de RAVEN.
- Exame neurológico tradicional (ENT) normal (Diament & Cypel, 2005).
- Encontrar-se em estágio de hipótese alfabética na aquisição da linguagem.
- Consentimento dos pais após as informações e concordância da criança em participar da pesquisa.

3.2.3. Critérios de exclusão:

- Uso continuado de qualquer medicação psicotrópica nos últimos seis meses, inclusive o metilfenidato (MFD).
- História de intolerância ao MFD.
- Doenças neurológicas.
- Doenças médicas: cardiovasculares, endócrinas, hepáticas, renais, pulmonares, visuais e auditivas.
- TDAH em comorbidades com: Transtorno do Humor Bipolar, Transtorno de Conduta, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Transtornos de Tiques, Ansiedade e Depressão.
- Distúrbios de Aprendizagem.
- Nível intelectual inferior à média, avaliado pelo teste de RAVEN.
- ENT alterado.
- Deficiência mental grave.
- Graves distúrbios comportamentais.
- Suspeita de interferência emocional por desestrutura familiar.
- Suspeita de interferência pedagógica (ou seja, presença de critérios do DSM-IV exclusivamente na entrevista com professores).

- Trauma craniano com perda de consciência.
- Abuso e dependência de substâncias.
- Esquizofrenia.
- Dificuldades significativas de nascimento e do neurodesenvolvimento.
- Habilidades e conhecimento na manipulação de instrumentos musicais.

3.3. Procedimentos diagnósticos

O procedimento inicial foi esclarecer os objetivos e procedimentos necessários aos responsáveis a fim de conseguir a autorização para a participação das crianças na pesquisa. Caso não houvesse concordância, o indivíduo era excluído.

3.3.1. Na Unidade de Saúde

O processo de avaliação diagnóstica realizado na presença da criança e de um dos responsáveis ocorreu em três estágios.

1º Estágio: Triagem

Na triagem foram utilizadas, como instrumentos para medidas de desatenção e hiperatividade ou impulsividade, as escalas SNAP IV de Swanson et cols. (2001) (Anexo II), aplicadas por um estudante de enfermagem ou medicina sob supervisão. Em seguida era agendada uma consulta médica.

2º Estágio: Diagnóstico

Durante a consulta médica, foram coletadas informações sobre a história clínica e familiar da criança e do adolescente, através de entrevista padrão com os pais ou responsáveis, que incluiu informações sobre o estado geral de saúde, avaliação dos sistemas sensoriais, desenvolvimento neuropsicomotor, desenvolvimento cognitivo, desempenho escolar, predisposições familiares para distúrbios comportamentais, como depressão, ansiedade e hiperatividade, fatores de risco (tais como condições pré-natais a anormalidades físicas), coordenação motora deficiente, comportamento sócio-emocional e o relacionamento da criança no grupo familiar.

Foram aplicados os critérios do DSM-IV para o TDAH, e para investigar possíveis condições co-mórbidas, como, TOD, transtorno de conduta, depressão, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do humor bipolar e ansiedade.

Na suspeita de condições co-mórbidas consideradas de exclusão, a criança era encaminhada para uma avaliação com o psiquiatra da infância e adolescência.

O exame físico completo e exame neurológico de rotina eram realizados para identificar possíveis alterações físicas ou mentais que impedissem a permanência da criança na pesquisa.

Nas consultas subseqüentes, acompanhou-se a evolução dos sintomas de TDAH mediante introdução da medicação e a presença de intercorrência provenientes do tratamento. Todas as informações das crianças estudadas ficaram registradas em prontuário próprio do núcleo de pesquisa

3º Estágio: Diagnósticos complementares

Avaliações com outros profissionais e outras especialidades médicas foram realizadas. A audiometria tonal e vocal era o primeiro passo na busca por deficiência auditiva. Depois a detecção de um possível transtorno na capacidade auditiva central com exames de ausculta dicótica eram aplicados.

Uma avaliação visual para detectar erros de refração ou mesmo perda visual foi aplicada em todos os pacientes. Quando possível, os erros de refração eram corrigidos com a prescrição de óculos, sendo consentida a permanência da criança caso fosse restaurado sua competência visual.

A avaliação da linguagem consistiu da análise do aspecto fonológico da criança com o objetivo de verificar a existência de distúrbios na percepção, produção ou organização das regras do sistema fonológico como omissão, substituição e distorção de vogais e consoantes. Além do estudo do vocabulário e seu significado, determinação da consciência fonológica, através do protocolo CONFIAS, que analisa a capacidade fonológica de maneira seqüencial e por

fim a análise da escrita, a fim de determinar se o indivíduo já se encontrava na hipótese alfabética quando já ocorre o emprego do valor sonoro dos fonemas sem considerar ortografia. Qualquer alteração detectada significava exclusão compulsória, sendo a criança encaminhada para um serviço especializado.

Todas as crianças foram submetidas a exames laboratoriais de rotina para identificar patologias pré-existentes ou anormalidades laboratoriais clinicamente significativas que interferissem na terapêutica farmacológica:

- **Hemograma;**
- **Bioquímica do sangue** (glicose, creatinina, uréia);
- **Hormônios** (tiroxina -T4 livre, hormônio tireoestimulante - TSH).

3.3.2. Escala SNAP- IV versão para pais e professores

A Escala SNAP-IV é uma revisão do questionário de Swanson, Noland e Pelham (SNAP) conforme citado no MTA Cooperative Group (1999). Os itens são derivados dos critérios do DSM-IV (1994) para o TDAH, sendo distribuídos em duas subescalas: desatenção (itens de 1 – 9) e hiperatividade (itens de 10 – 18). Também foram incluídos do DSM-IV os critérios do Comportamento Opositor Desafiante (itens 19 – 26), muito comuns em crianças com TDAH.

A escala SNAP-IV tem uma pontuação que varia de 0 a 3 pontos por itens, *0 = nunca*, *1 = às vezes*, *2 = freqüentemente* e *3 = sempre*. A soma total de pontos é efetuada em cada domínio específico: desatenção, hiperatividade/impulsividade e transtorno opositor desafiador (TOD), e divide-se o total de pontos pelo número de itens neste mesmo domínio. O score em cada subescala é expressa, portanto, pela média. O ponto de corte (*cut-off*) em cada subescala correspondente para professores é: desatenção (2.56), hiperatividade/impulsividade (1.78) e TOD (1.38); e para pais é: desatenção (1.78), hiperatividade/impulsividade (1.44) e TOD (1.88).

A escala de SNAP IV foi aplicada aos pais e professores antes do tratamento e aos 03 e 06 meses após início da medicação. A pontuação inicial alcançada

nas escalas serviu de parâmetro para avaliar a eficácia da medicação e a evolução dos sintomas.

3.3.3 Avaliação neuropsicológica

A fim de determinar o grau de habilidade intelectual dos participantes da pesquisa foi realizado após consulta médica, num segundo retorno ao ambulatório de pediatria, o teste das matrizes progressivas coloridas de Raven sem considerar limite de tempo por estudante de psicologia sob supervisão da coordenadora do ambulatório de TDAH do HUCAM-CCS-UFES.

O teste de Raven constitui uma série de testes não-verbais desenvolvidos por John C. Raven na Universidade de Dumfries, Escócia, em 1938 para medir a capacidade intelectual de crianças e adultos, ou seja, figuras abstratas são dispostas numa matriz conforme um padrão que deve ser desvendado pelo examinando. As figuras podem aumentar ou diminuir de tamanho, elementos podem ser adicionados ou subtraídos e no canto inferior direito da matriz está faltando um elemento da figura. A tarefa do sujeito é determinar qual de seis possíveis alternativas se encaixa no espaço ausente de tal forma que as regras sejam satisfeitas. Os testes de Raven não dependem de quaisquer habilidades de linguagem ou conhecimento prévio e representam um indicador confiável da inteligência geral ou QI. O teste apresenta três escalas: Padrão (“*Standard*”), Colorida e Avançada. As Matrizes Progressivas Padrão são conhecidas no Brasil como Escala Geral. É dividida em 5 séries, de 12 problemas cada: A, B, C, D e E. Cada série começa com nível de dificuldade muito pequeno que aumenta progressivamente. Para avaliar crianças na faixa de 5 a 11 anos, os testes foram divididos em três séries: A, Ab e B, cada uma com 12 problemas. As séries A e B são as mesmas da Escala Padrão e a Ab é uma série intermediária entre essas duas. No Brasil, Angelini e colaboradores normatizaram os testes em 1966, que foram atualizados em 1999. Foram excluídos os indivíduos com classificação abaixo da média e os intelectualmente deficientes.

3.3.4 Classificação socioeconômica da ABIPEME

Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) com a finalidade de dividir a população em categorias segundo padrões ou potenciais de consumo criou em 1978 uma escala (Anexo IV) por intermédio da atribuição de pontos a um conjunto de itens de conforto doméstico, além do nível de escolaridade do chefe de família (provedor de maior salário quer seja o pai ou a mãe). A classificação socioeconômica da população é apresentada por meio de cinco classes, denominadas A, B, C, D e E correspondendo, respectivamente, a uma pontuação determinada. Tem a vantagem de utilizar indicadores simples, passíveis de serem informados através de questionários rápidos com boa representatividade da situação financeira da família.

3.5 Exame eletrofisiológico de potencial relacionado a eventos com paradigma oddball auditivo com distratores.

Foi utilizado o amplificador QuickAmp da Brain Products GmbH (Alemanha) de 32 canais, com taxa de conversão analógico-digital de 24 bit, taxa de amostragem de 1000 Hz e intervalo de amostragem de 1000 μ s (microsegundos) para registro da atividade eletroencefalográfica. Não foi usado nenhum tipo de filtro durante o registro, inclusive o filtro notch. O sistema internacional 10-20 para posicionamento dos eletrodos foi utilizado com auxílio de uma touca com 32 eletrodos ativos de cloreto de prata em montagem unipolar e o eletrodo terra localizado entre Fz e Fpz e o eletrodo referência localizado entre Fz e Cz. Não foi utilizado eletrodos posicionados para registrar o movimento ocular horizontal e vertical (oculograma) devido à ausência de acessórios para este fim. As impedâncias dos eletrodos ficaram sempre abaixo de 10 ohms. Este equipamento estava ligado a um computador Intel® Pentium com quatro RAM de memória, onde todos os registros eram armazenados.

Os estímulos eram apresentados às crianças em outro computador com as especificações adequadas, ligado ao computador para registro, permitindo a marcação em tempo real de cada estímulo e resposta do examinando no traçado eletroencefalográfico. O exame do paradigma *oddball* auditivo foi

montado usando o programa de software *Presentation* (*Neurobehavioral Systems Incorporation*, Estados Unidos), que permitiu a quantificação do tempo de reação aos estímulos além dos erros, omissões e falsos alarmes. Cada tarefa durou em média 08 minutos, havendo sempre um treino precedente, quando os estímulos padrão e alvos eram apresentados às crianças, sendo omitida a existência dos estímulos distratores. O total de estímulos foi de 452 em cada exame, respeitando a distribuição de 90% para os estímulos freqüentes padrão (384 estímulos por exame), 07% para estímulos alvos raros (48 estímulos por exame) e 03% para os estímulos distratores (20 estímulos por exame). No paradigma *oddball*, 03 estímulos auditivos de 70 dB com duração de 100 ms cada e intervalo inter estímulo de 900 ms foram apresentados síncronos, randomicamente e binaural através da utilização de fones bilaterais. Um sinal tonal com intensidade de 1000 Hz constituiu o estímulo padrão, enquanto que um sinal tonal de 2000 Hz representou o estímulo alvo. Os estímulos distratores foram constituídos por sons do ambiente retirados de um banco de dados disponíveis para download gratuito na página do Laboratório de Eletrofisiologia cognitiva do Instituto de Psiquiatria do Estado de Nova York (<http://cepl.nyspi.org/Resources/resources.html>).

O exame foi realizado em uma sala confortável, tranqüila e climatizada, sempre na presença do examinador. Foi esclarecido ao examinando que o objetivo da tarefa era acionar um botão em um *joystick* o mais rápido possível sempre com a mão direita (dominante ou não) quando o estímulo alvo fosse apresentado na tela de vídeo posicionada à frente, sendo obrigatório ignorar qualquer outro tipo de estímulo. A criança foi orientada a manter a cabeça imóvel, mover se o menos possível e mantendo o olhar fixo na imagem de um objeto em forma de cruz na cor branca com 10 cm de largura X 10 cm de altura, presente no meio de uma tela toda preta de um monitor LCD à 30 cm do indivíduo e num ângulo médio de 90° com a visão. Não foi fornecida nenhuma informação quanto ao seu desempenho após cada registro, sendo sempre desestimulado qualquer tipo de competição ou premiação.

3.5.1 Avaliação do traçado após registro

As etapas de manipulação do traçado eletroencefalográfico foram padronizadas e aplicadas a todos os indivíduos, utilizando o software *BrainVision Analyser 2* da *Brain Products GmbH* (Alemanha). Este programa permitiu o processamento das ondas elétricas após registro, respeitando o passo-a-passo descrito abaixo:

1ª etapa- Determinação de nova referência utilizando a média dos valores da voltagem nos canais das mastóides (TP9 e TP10) conhecido como mastóide média.

2ª etapa- Correção semi-automática de artefatos oculares utilizando a análise de componentes independentes, que compreende uma técnica estatística para cálculo da probabilidade da ocorrência de artefatos de piscamentos e movimentos oculares distribuídos através do tempo.

3ª etapa- Utilização somente de filtros passa baixo 10 Hz com decaimento de 12 dB, filtro passa alto não foi aplicado.

4ª etapa-Marcação e remoção semi-automática de artefatos caracterizados por diferença de voltagem entre pontos de uma amostragem que excedesse 30 microvoltes (μv), amplitudes que excedam para mais ou para menos o valor de 150 μv dentro de um segmento inteiro e atividade inferior a 0,1 μv .

5ª etapa- Segmentação ou separação de porções do traçado ligadas aos estímulos padrão, alvo e distrator, seguindo se da promediação das voltagens.

6ª etapa- Correção da linha de base utilizando valores de voltagem 200 ms anterior ao estímulo aplicado.

7ª etapa- Determinação da amplitude média e 50% da área de latência dos componentes P3, N2 e LN do grupo controle e do grupo TDAH (antes da medicação e com 03 e 06 meses após) de acordo com o estímulo apresentado (padrão, alvo e distrator) e com a localização do eletrodo em região frontal linha média (Fz), região central linha média (Cz) e região parietal linha média (Pz).

A amplitude média foi definida por meio de cálculo da média aritmética, considerando que $01\mu\text{v}$ correspondia a 01 ms. Uma janela de tempo para cada componente foi definida, observando os gráficos das ondas promediadas de cada grupo. Os valores da janela de tempo dos componentes estudados segundo o tipo de estímulo apresentado foram os seguintes:

*Estímulo distrator

- { N2-100 a 240 ms
- { P3-250 a 400
- { LN-410 a 700 ms

*Estímulos padrão e alvo

- { N2- 100 a 240 ms
- { P3- 250 a 600 ms.

A latência foi definida como o valor em milisegundos que representou 50% da área total da voltagem dentro da janela de tempo de cada componente. Para o cálculo desta área, foram considerados apenas os valores absolutos das voltagens, ou seja, desconsiderando sinais negativos ou positivos. E então utilizando uma planilha Excel e o método de cálculo de integral através de retângulos, os valores foram definidos.

3.6 Tratamento farmacológico

O metilfenidato de liberação imediata (MFD) na concentração de 10 mg por comprimido, produzido pelo laboratório NOVARTIS Biociências S. A. foi fornecido gratuitamente através do programa Farmácia Cidadã da Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA), mediante preenchimento de laudos segundo protocolo da própria secretaria. No grupo TDAH, a medicação foi iniciada após realização de todo cronograma de

exames e avaliações programadas, administrado por via oral na dosagem inicial de 0,3 mg/kg/dia dividida em duas tomadas, após o café da manhã e almoço durante 06 meses. Os escores da escala SNAP IV preenchida por pais e professores que deveriam diminuir seu escores em qualquer quantidade e os relatos dos pais e professores foram os parâmetros utilizados para julgar o sucesso terapêutico ou a necessidade de aumentar a dosagem do MFD. Sua dosagem poderia ser aumentada a cada consulta mensal se necessário para níveis de até 0,8 mg/Kg/dia, sem pausa terapêutica. Não houve necessidade de descontinuar o tratamento em nenhum caso acompanhado, apenas o aumento foi mais lento em algumas crianças e em outras, a dosagem medicamentosa inicial foi suficiente.

Nos exames eletrofisiológicos realizados aos 3 e 6 meses de tratamento, o MFD foi administrado ao paciente no próprio ambulatório noventa minutos antes. A dose média empregada do MFD foi de 0,5 mg/kg/dose, respeitando a dose máxima de 20 mg por administração.

4-Resultados:

4.1- Dados demográficos:

51 crianças foram triadas no serviço especializado em TDAH do ambulatório de pediatria no período de janeiro/2011 a setembro/2011, encaminhadas pelos pediatras da rede SUS com suspeita de TDAH e limite de idade adequado para ser aceito no projeto de pesquisa. Foram excluídas 29 crianças por não preencherem os critérios de inclusão e o grupo TDAH totalizou 22 indivíduos acompanhados nos tempos zero e 3 meses de medicação. Porém apenas 13 crianças foram reavaliadas com 6 meses de medicação. Não houve tempo hábil para que todos pudessem ser avaliados neste prazo e as explicações são as mais variadas, entre elas, devemos considerar a dificuldade e a vagarosidade em realizar exames pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a dispensação irregular da medicação pela Secretaria de Saúde do Estado (SESA) e as dificuldades de transporte das famílias por restrições financeiras. Segue abaixo fluxograma com detalhes da seleção dos participantes:

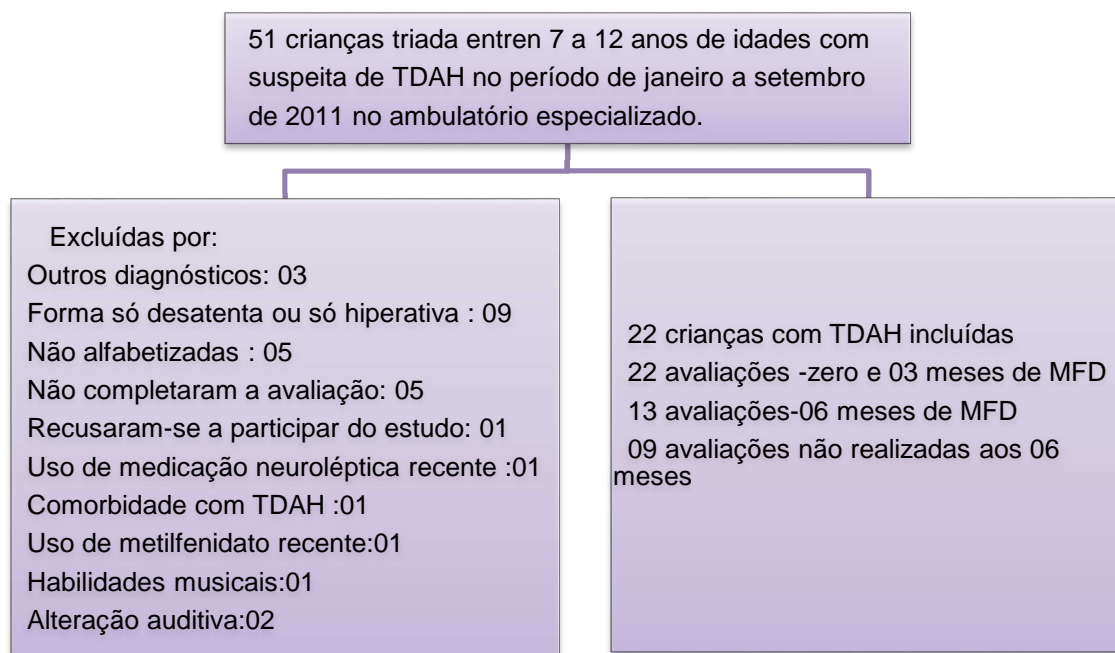


Figura 2-Fluxograma da seleção de pacientes no ambulatório especializado do serviço de pediatria do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.

Foram realizados 60 convites via contato telefônico aos responsáveis pelas crianças com idades de 7 a 12 anos e desempenho escolar dentro da média para participar da pesquisa, segundo avaliação do professores. O grupo controle totalizou 19 indivíduos, após serem realizadas cercas de 35 entrevistas, com exclusão de 16 indivíduos, como exemplifica figura abaixo.

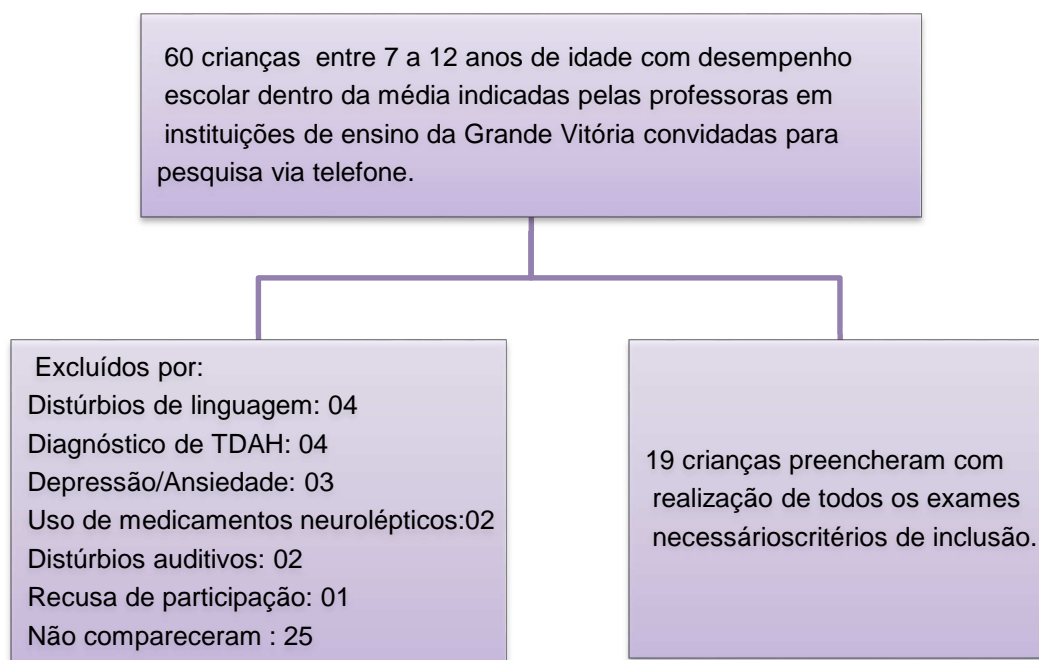


Figura 3- Fluxograma da seleção de controles.

Os grupos foram pareados segundo os critérios sexo, idade, anos de estudo e classe social segundo o teste qui quadrado (X^2). A idade foi analisada em faixas com intervalo de 01 ano cada, formando se 05 grupos (07 anos, 08 anos, 09 anos, 10 anos e 11 anos), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,62$). A idade média em anos do grupo TDAH foi de 9,17 ($\pm 0,29$) e a do grupo controle foi de 9,91 ($\pm 0,22$).

Na análise dos grupos quanto ao critério anos de estudo, a média foi de 3,8 anos ($\pm 0,29$) para o grupo TDAH e 4,2 anos ($\pm 0,18$) para o grupo controle, sendo que a análise de teste t para amostras independentes não evidenciou diferença significativa.

A classe social foi dividida em duas faixas com as classes A e B constituindo a primeira e as classes C e D constituindo a segunda. Segundo teste qui quadrado não houve diferença significativa entre os grupos, sendo que as

classes de baixa renda (C e D) representaram 86% e 79 % dos grupos TDAH e controle, respectivamente.

Quanto ao gênero, temos claro predomínio masculino que constitui 86% do grupo TDAH e 68% do grupo controle, sem haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quando se analisa o tipo de escola freqüentada (particular ou pública) pelas crianças, nenhuma diferença foi detectada entre os grupos, mas há nítido predomínio das escolas públicas que representam 88% tanto no grupo controle quanto no grupo TDAH.

Tabela 1- Dados demográficos dos participantes dos grupos TDAH e controle, incluindo número de indivíduos em cada grupo, idade, gênero, anos de estudo, tipo de instituição de ensino freqüentado e classe social.

Grupos	Controle (n = 19)	TDAH (n = 22)
Variáveis		
Idade (Média ± e.p.m.)	9,91 ± 0,28	9,17 ± 0,22
Anos de estudo (Média ± e.p.m.)	4,2± 0,29	3,8 ± 0,18
Gênero		
Masculino (%)	13 (68%)	6 (32%)
Feminino (%)	19 (86%)	3 (14%)
Tipo de Escola		
Pública (%)	16 (84%)	19 (86%)
Particular (%)	3 (16%)	3 (14%)
ABIPEME		
Classe A-B (%)	4 (21%)	3 (14%)
Classe C-D (%)	12 (79%)	19 (86%)

Quase todas as crianças eram destros exceto 03 participantes do grupo TDAH e 01 do grupo controle, mas todos foram orientados a sempre a utilizar a mão direita durante as tarefas *oddball*.

4.2 Resultados exames complementares

Quanto aos exames oftalmológicos, a única alteração ocorreu por conta de uma criança controle portadora de astigmatismo, mas que já fazia uso de óculos para correção adequada durante a pesquisa

No exame audiométrico, todas as crianças apresentaram acuidade auditiva normal e curva timpânica tipo A. O exame de processamento auditivo central foi normal em todos os participantes da pesquisa.

Os exames laboratoriais também não apresentaram diferenças relevantes nos dois grupos estudados, apesar de haver muitos dados incompletos. Conforme demonstrado na tabela abaixo.

Tabela 2- Exames laboratoriais dos grupos controle e TDAH sem medicação.

Grupos				
Exame sanguíneo	Controle	TDAH	t	p
<i>Hemoglobina</i>	3,5 ± 0,25 (n = 10)	12,8 ± 0,23 (n = 14)	1,99	0,06
<i>Hematócrito</i>	39,9 ± 0,7 (n = 10)	38,4 ± 0,7 (n = 12)	1,4	0,16
<i>creatinina</i>	0,47 ± 0,04 (n = 4)	0,44 ± 0,08 (n = 4)	0,28	0,79
<i>glicose</i>	85,0 ± 2,62 (n = 6)	83,0 ± 2,61 (n = 11)	0,39	0,70
<i>TSH</i>	2,63 ± 0,51 (n = 10)	2,56 ± 0,22 (n = 19)	0,16	0,87
<i>T4 livre</i>	1,18 ± 0,07 (n = 9)	1,66 ± 0,49 (n = 19)	0,67	0,50

4.3 Resultado escala SNAP IV

Na avaliação da escala SNAP IV, todas as crianças do grupo TDAH forma combinada tiveram o escore médio para os critérios de desatenção acima de 2,56 e 1,78 segundo a avaliação dos professores e pais respectivamente. E escore médio acima de 1,78 e 1,44 quando consideramos os sintomas de hiperatividade e impulsividade após entrevista com pais e professores. Apenas 15 crianças deste grupo tiveram pontuação média acima do ponto de corte no domínio opositor desafiante conforme depoimento dos pais e/ou professores, sendo a única comorbidade aceita nos critérios de inclusão.

Quando comparamos o grupo controle e TDAH, houve clara diferença significativa na pontuação média de cada grupo para os sintomas divididos nas categorias desatenção, hiperatividade-impulsividade e comportamento opositor-desafiante ($p < 0,001$; teste t para amostras independentes). Muitos questionários não foram preenchidos pelos professores apesar do contato telefônico e o reforço junto aos pais quanto à importância do retorno destas informações. Como alguns questionários vieram incompletos, apenas 12 crianças do grupo controle tiveram estes dados analisados contra 20 crianças do grupo TDAH.

Tabela 3. Escores médios (Média \pm e.p.m.) dos sintomas divididos em 03 categorias segundo escala SNAP IV preenchida por pais e professores em crianças do grupo controle e TDAH sem tratamento.

	Controle		TDAH		t	p
	n		n			
SNAP IV p/pais						
<i>Hiperatividade</i>	18	0,39 \pm 0,08	22	2,43 \pm 0,10	15,0	< 0,001
<i>Desatenção</i>	18	0,42 \pm 0,12	22	2,28 \pm 0,11	11,5	< 0,001
<i>T. Opositor</i>	18	0,42 \pm 0,12	21	1,52 \pm 0,19	4,8	< 0,001
SNAP IV p/professores						
<i>Hiperatividade</i>	12	0,51 \pm 0,15	20	1,95 \pm 0,11	7,7	< 0,001
<i>Desatenção</i>	12	0,24 \pm 0,09	20	1,76 \pm 0,16	7,0	< 0,001
<i>T. Opositor</i>	12	0,18 \pm 0,05	19	1,14 \pm 0,16	4,6	< 0,001

4.4 Resultado do teste das Matrizes Progressivas coloridas de Raven

Não houve diferenças entre os grupos quando analisamos o critério de habilidade intelectual.

Tabela 4- Capacidade intelectual das crianças dos grupos controle e TDAH segundo teste de Raven

		Grau (RAVEN)		
		I	II	III
Grupos	Controle	5	9	5
	TDAH	9	6	7

4.5 Doses de metilfenidato aos 3 e 6 meses de tratamento

Não houve diferença na comparação das dosagens usadas de metilfenidato pelas crianças portadoras de TDAH aos 3 e 6 meses de tratamento ($p=0,21$) com as respectivas médias de dosagem no valor de 0,57 ($\pm 0,04$) e 0,65 ($\pm 0,03$) mg/kg/dia.

4.6 Desempenho paradigma *oddball*

4.6.1 Tempo de reação ao estímulo alvo

A análise do tempo de reação (TR) ao estímulo alvo durante a execução da tarefa *oddball* com 3 estímulos auditivos foi realizada entre o grupo controle e os portadores de TDAH inicialmente através de teste t para duas amostras independentes. A seguir, os resultados observados nos 22 indivíduos do grupo TDAH nos tempos zero e aos 3 meses de uso de metilfenidato foram comparados pelo teste t pareado. Aos 6 meses de tratamento, as 13 crianças que atingiram esta fase tiveram seus desempenhos aos zero, 3 meses e 6 meses de medicação avaliados através da análise de variância (ANOVA) de 01 via com medidas repetidas seguida do teste de comparação múltipla de Bonferroni.

Quando comparamos o TR do grupo controle e do grupo TDAH, nenhuma diferença foi encontrada (Fig. 04 A). Porém quando o grupo TDAH foi comparado quanto ao seu TR inicial e o observado 3 meses após início da medicação, uma diferença estatisticamente significativa foi observada (t pareado=2,67; $p=0,01$) (Fig. 04 B, painel superior).

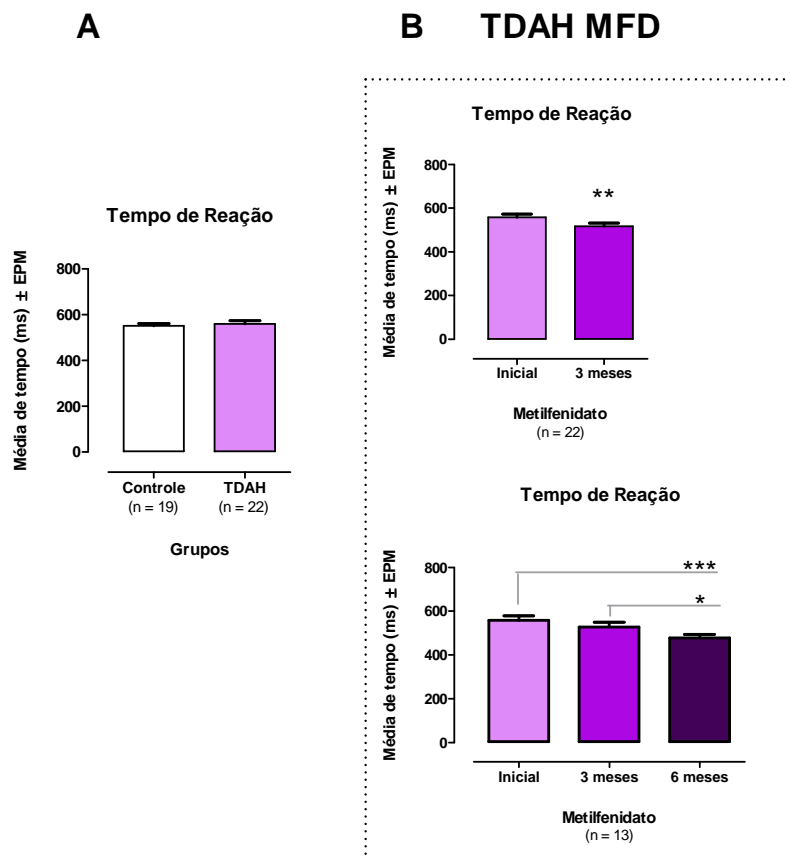


Figura 04- Tempo de reação (TR) no desempenho da tarefa *oddball* do grupo TDAH sem tratamento comparado ao controle (A), após 3 meses de medicação (B) e após 3e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C). ** $p = 0,01$ comparado ao inicial (B, painel superior) (teste t pareado), * $p < 0,05$ comparado a 3 meses, *** $p < 0,001$ comparado ao inicial (B, painel inferior) (teste de Bonferroni seguindo ANOVA 1 via medidas repetidas).

A análise envolvendo os 13 indivíduos com diagnóstico de TDAH em uso de medicação acompanhados por um período maior permitiu evidenciar um efeito gradativo e seqüencial da medicação sobre a redução do tempo de reação ao

estímulo alvo ($F[2,12]=5,42$, $p=0,0002$) (Fig. 04 B, painel inferior). A diferença na ausência de tratamento e aos 6 meses de MFD foi mais significativa ($p<0,001$) do que quando consideramos a diferença entre os 3 e 6 meses de tratamento ($p<0,05$) de acordo com o teste de Bonferroni.

4.6.2 Acertos

A análise número de acertos mediante à apresentação dos estímulos alvos durante a execução da tarefa *oddball* foi realizada entre o grupo controle e os portadores de TDAH inicialmente através de teste *t* para amostras independentes. Depois o mesmo teste, mas para amostras pareadas com 22 indivíduos foi realizado nos tempos zero e aos 3 meses de uso de metilfenidato. Aos 6 meses de tratamento, somente 13 crianças foram avaliadas através da análise de variância (ANOVA) de 1 via para medidas repetidas seguida do teste de comparação múltipla de Bonferroni.

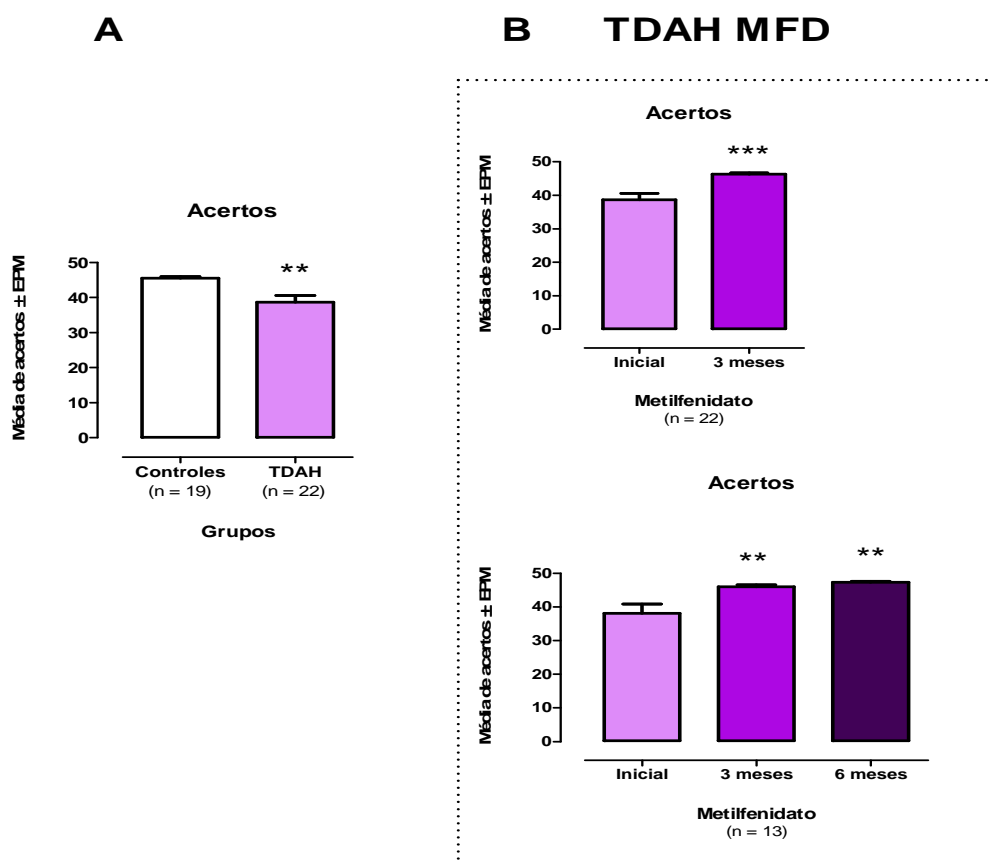


Figura 05-Número de acertos no desempenho da tarefa *oddball* do grupo TDAH sem tratamento comparado ao controle (A), após 3 meses de medicação (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C). ** $p < 0,01$ comparado ao controle(A, teste *t* amostras independentes) e comparado ao inicial(B, painel inferior) (teste de Bonferroni seguindo ANOVA 1 via medidas repetidas), *** $p < 0,001$ comparado ao inicial (B, painel superior) (teste *t* pareado).

A comparação entre grupo controle e TDAH, demonstrou claramente um menor ($p < 0,01$) número de acertos no grupo TDAH (Fig. 05 A).

Numa análise dos 22 integrantes do grupo TDAH sem tratamento e após 3 meses de medicação, o número de acertos aumentou significativamente ($p < 0,001$) (Fig. 05 B, painel superior).

Na análise entre os diferentes tempos de tratamento (inicial, 3 e 6 meses) houve uma diferença estatisticamente significativa ($F[2,12]=10,1$; $p=0,0007$) entre as condições. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni constatou um aumento significativo ($p < 0,01$) do número de acertos aos 3 e 6 meses comparado aos acertos observados no início do tratamento com MFD (Fig. 05 B, painel inferior).

4.6.3 Erros por omissão

Análises semelhantes às descritas para os acertos foram realizadas para os erros cometidos por omissão, ou seja, a falha na resposta aos estímulos alvo.

A média do número de erros por omissões no grupo controle foi significativamente ($p < 0,01$) maior no grupo TDAH comparada ao observado para o grupo controle (Fig. 06 A).

Quando consideramos o grupo TDAH sem tratamento e aos 3 meses de medicação, houve uma redução significativa do número de erros por omissão ($p < 0,001$) (Fig 06 B, painel superior).

A melhora do desempenho com o uso de MFD, também foi observada consideramos a redução do número de erros por omissão no grupo de 13 crianças acompanhadas antes da medicação e após 3 e 6 meses de MFD

($F[2,12]=3,5; p=0,004$) (Fig. 06 B, painel inferior). O número médio de erros por omissão sem a medicação foi de 9,9 (± 3), enquanto que aos 3 meses de tratamento foi de 2,0 ($\pm 0,6$) e aos 6 meses foi de 0,7 ($\pm 0,3$). O teste de Bonferroni demonstrou que as omissões observadas após 3 e 6 meses de tratamento foram significativamente ($p < 0,01$) menores comparadas às observadas no início do tratamento.

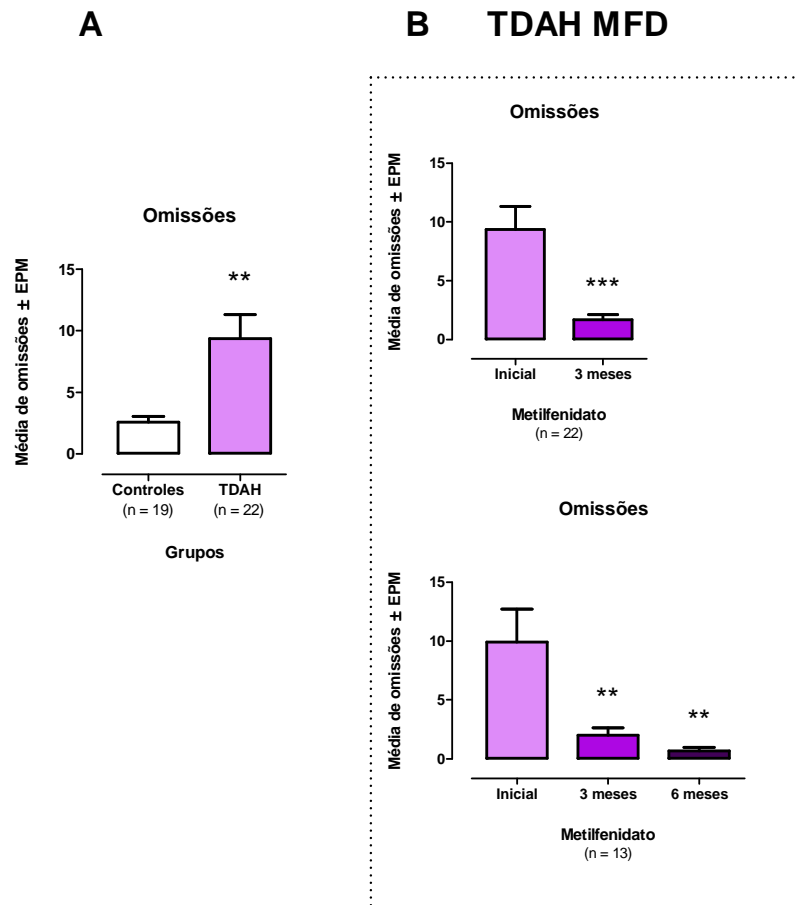


Figura 06-Número de erros por omissão no desempenho da tarefa *oddball* do grupo TDAH sem tratamento comparado ao controle (A), após 3 meses de medicação (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C). ** $p < 0,01$ comparado ao controle (A, teste t amostras independentes) e comparado ao inicial (B, painel inferior) (teste de Bonferroni seguindo ANOVA 1 via medidas repetidas), *** $p < 0,001$ comparado ao inicial (B, painel superior) (teste t pareado).

4.7 Amplitude média dos componentes PRE

As amplitudes médias das promediações (“*grand averages*”) dos registros do grupo controle e TDAH ainda sem tratamento com o MFD são apresentadas na figura 07.

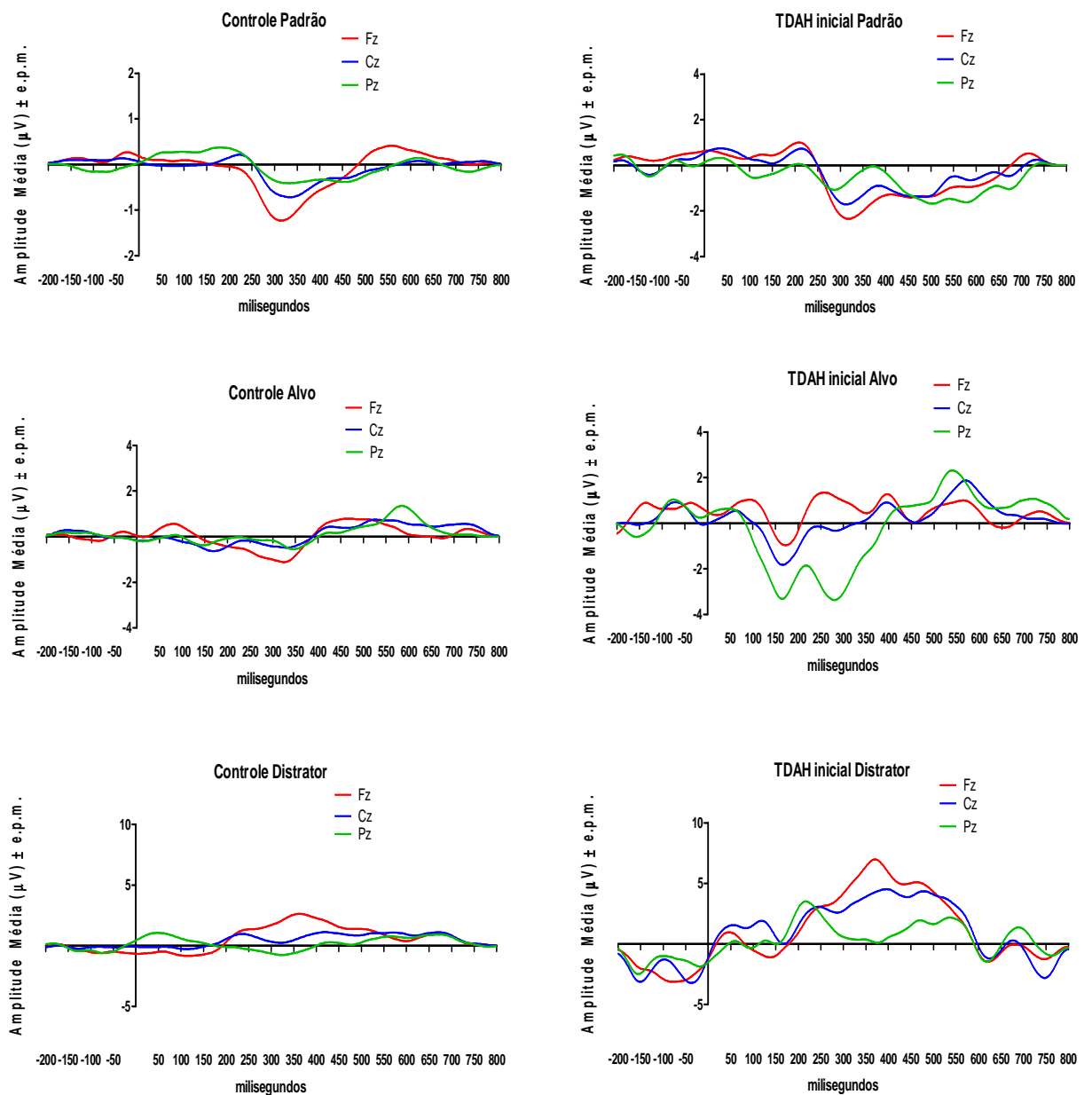


Fig. 07 – Registros de potenciais relacionados a eventos (PREs) nos sítios Fz, Cz e Pz evocados pelos estímulos padrão, alvo e distratores em crianças dos grupos controle e TDAH (*grand average*).

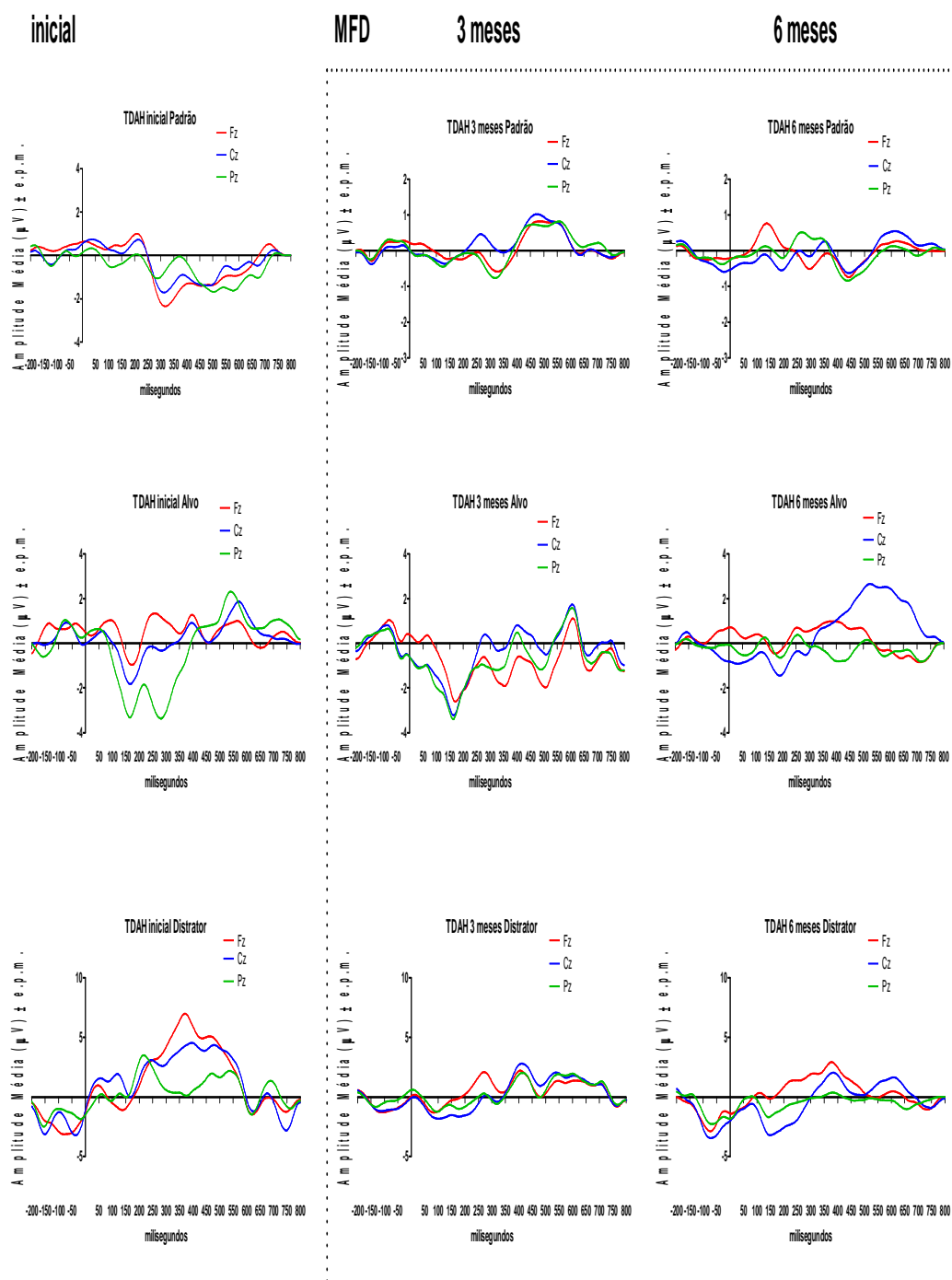


Fig. 08 – Registros de potenciais relacionados a eventos (PREs) nos sítios Fz, Cz e Pz evocados pelos estímulos padrão, alvo e distratores em crianças do grupo TDAH antes (inicial) e após 3 e 6 meses de tratamento com o metilfenidato (MFD) (*grand average*).

Na figura 08 são apresentadas as amplitudes médias das promediações do grupo TDAH em diferentes períodos de tratamento (inicial, 3 e 6 meses) com o

MFD, e na figura 09 são contrastados os registros obtidos no grupo controle e no grupo TDAH tratado por 6 meses com MFD.

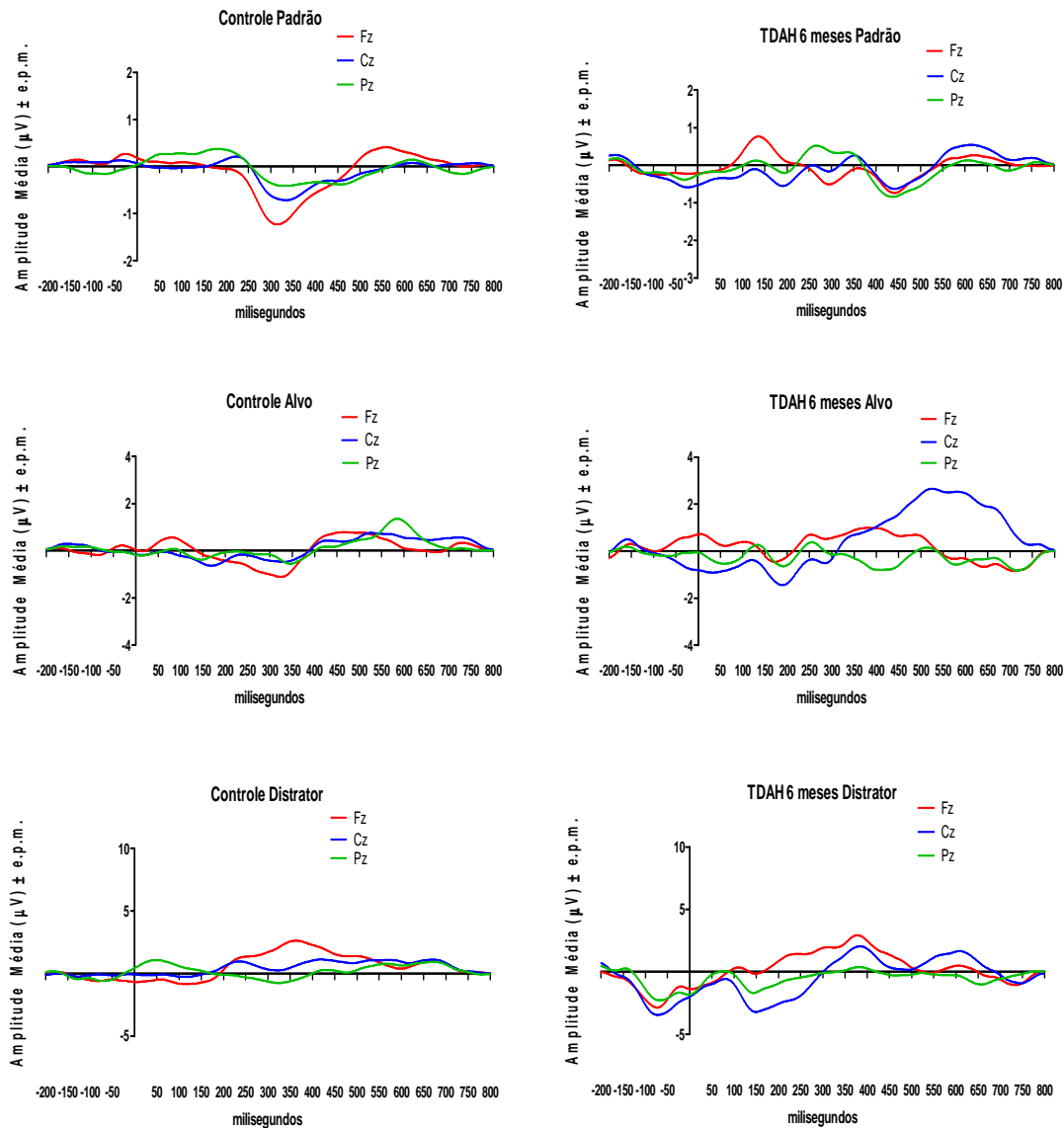


Fig. 09 – Registros de potenciais relacionados a eventos (PREs) nos sítios Fz, Cz e Pz evocados pelos estímulos padrão, alvo e distratores em crianças dos grupos controle e TDAH após 6 meses de tratamento com o metilfenidato (MFD) (*grand average*).

A análise dos componentes PRE evocados durante a execução da tarefa *oddball* foi realizada entre o grupo controle e os portadores de TDAH inicialmente através de teste *t* para amostras independentes. Depois, o teste *t* com amostras pareadas de 22 indivíduos foi realizado nos tempos zero e aos 3

meses de uso de metilfenidato. Aos 6 meses de tratamento, somente 13 crianças foram avaliadas através da análise de variância (ANOVA) de 1 via com medidas repetidas e o teste de comparação múltipla de Bonferroni.

4.7.1- Componente N2

Estímulo Padrão

Na avaliação do grupo controle (n=19) e TDAH inicial sem medicação (n=22), não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa na comparação das amplitudes médias observadas na área dos eletrodos Fz, Cz e Pz (Fig. 10 A).

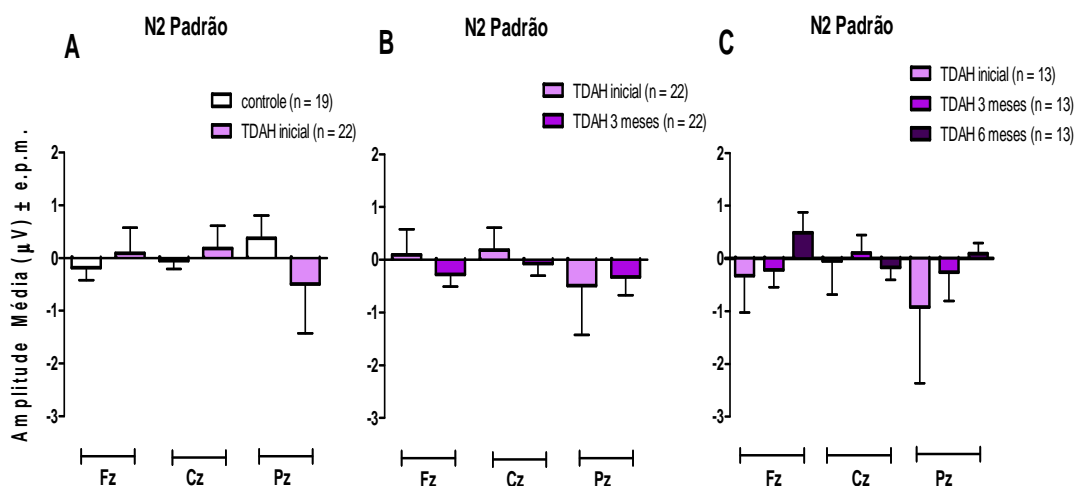


Figura 10—Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente N2 (100 – 240 ms) para o estímulo padrão do paradigma *oddball* em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C)

Também não foram encontradas diferenças significantes após 3 meses de tratamento com MFD (Fig. 10 B) e tampouco aos 6 meses (Fig. 10 C).

Estímulo Alvo

Quando se avaliam os grupos controle e TDAH sem tratamento, não foram encontradas diferenças significantes quanto ao estímulo alvo nas localizações de Fz, Cz e Pz (Fig. 11 A).

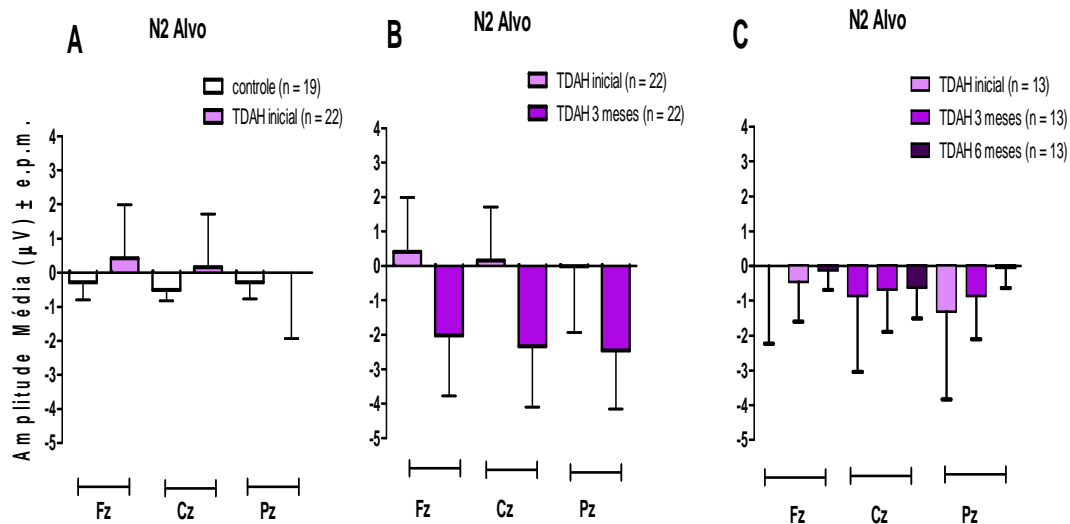


Figura 11 – Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente N2 (100 – 240 ms) para o estímulo alvo do paradigma *oddball* em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).

O tratamento com o MFD não produziu modificações significantes no registro deste componente após 3 meses (Fig. 11 B) e também após 6 meses (Fig. 11 C).

Estímulo distrator

O grupo TDAH sem tratamento apresentou maior amplitude média do componente N2 (mais positiva) em Fz ($p < 0,05$) quando comparado ao grupo controle (Fig. 12 A). Apesar das amplitudes médias serem maiores também em Cz e Pz, as diferenças não foram estatisticamente significantes.

Na análise dos registros do grupo TDAH após 3 meses de uso de MFD, a amplitude média de N2 ao estímulo distrator reduziu significativamente ($p < 0,05$

em Fz, $p < 0,01$ em Cz) comparado ao registro inicial (sem tratamento) do mesmo grupo de 22 crianças TDAH (Fig. 12 B).

Na análise do grupo TDAH após 3 e 6 meses de uso de MFD, houve uma diferença estatisticamente significativa na amplitude média do componente N2 ao estímulo distrator apenas na região de Cz ($F[2,12]=5,2$; $p=0,01$). O teste de Bonferroni detectou menores valores ($p < 0,05$) aos 3 e 6 meses de tratamento comparado ao mesmo grupo sem medicação (Fig. 12 C).

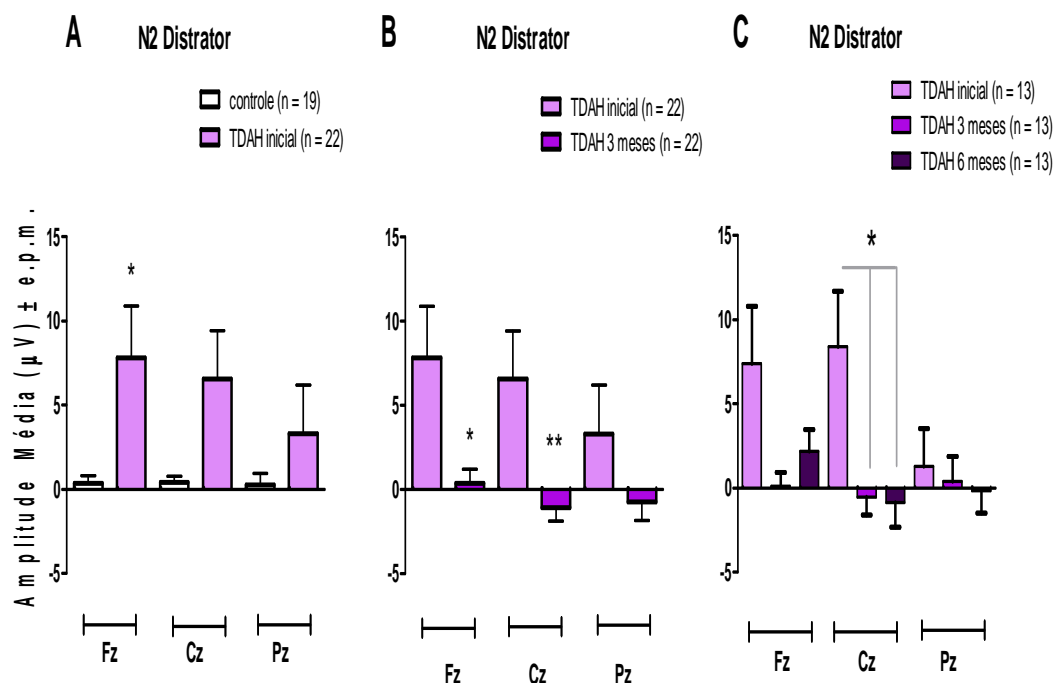


Figura 12 – Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente N2 (100 – 240 ms) para o estímulo distrator em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C). * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparado ao controle (teste t para amostras independentes) (A) e aos registros iniciais (teste t pareado) (B) e (C) teste de Bonferroni seguindo ANOVA de 1 via para medidas repetidas.

4.7.2 Componente P3

Estímulo Padrão

Na análise do grupo TDAH sem tratamento, observou-se uma amplitude média no segmento que contém o componente P3 para o estímulo padrão significativamente menor ($p < 0,01$) na área de Fz comparado ao grupo controle (Fig. 13 A). Apesar de serem também menores em Cz e Pz, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes comparadas ao controle.

Na análise do grupo de 22 crianças após 3 meses de tratamento com o MFD, a amplitude média de P3 foi significativamente maior (mais positiva) em Fz e em Cz ($p < 0,05$) (Fig. 13 B).

Quando o grupo de 13 crianças TDAH foi avaliado nos tempos zero, três e seis meses de medicação, houve diferença estatisticamente significativa ($F[2,12]=5,0$; $p=0,015$) na amplitude média de P3 na região de Fz (Fig. 13 C). O teste de Bonferroni revelou uma amplitude significativamente menor nos registros obtidos 6 meses após MFD quando comparado aos valores obtidos antes da medicação ($p < 0,05$). Não houve diferenças estatisticamente significantes nas comparações em Cz e Pz.

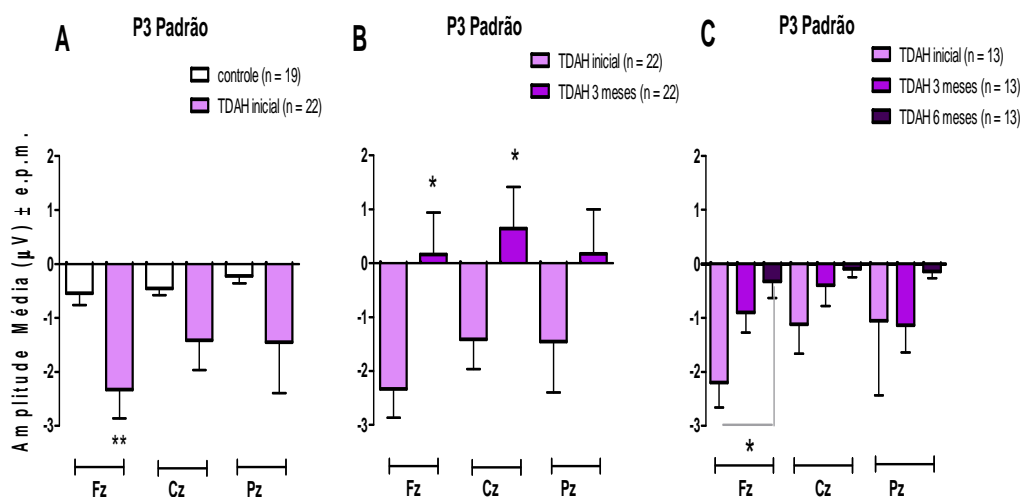


Figura 13 – Amplitudes médias (µV) do segmento que compreende o componente P3(250 – 600 ms) para o estímulo padrão em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD)(C). ** $p < 0,01$ comparado ao controle (teste t para amostras independentes) (A) * $p < 0,05$ comparado aos registros iniciais

(teste *t* pareado) (B) e (C) teste de Bonferroni seguindo ANOVA de 1 via para medidas repetidas.

Estímulo Alvo

A comparação da amplitude média de P3 ao estímulo alvo entre o grupo controle (n=19) e o grupo TDAH sem tratamento (n=22) não revelou nenhuma diferença significativa nas regiões de Fz, Cz e Pz (Fig. 14 A).

Também não foram encontradas mudanças significativas nos padrões do componente P3 ao estímulo alvo após tratamento com MFD por 3 meses (Fig. 14 B) ou mesmo após 6 meses (Fig. 14 C) nas áreas analisadas (Fz, Cz e Pz).

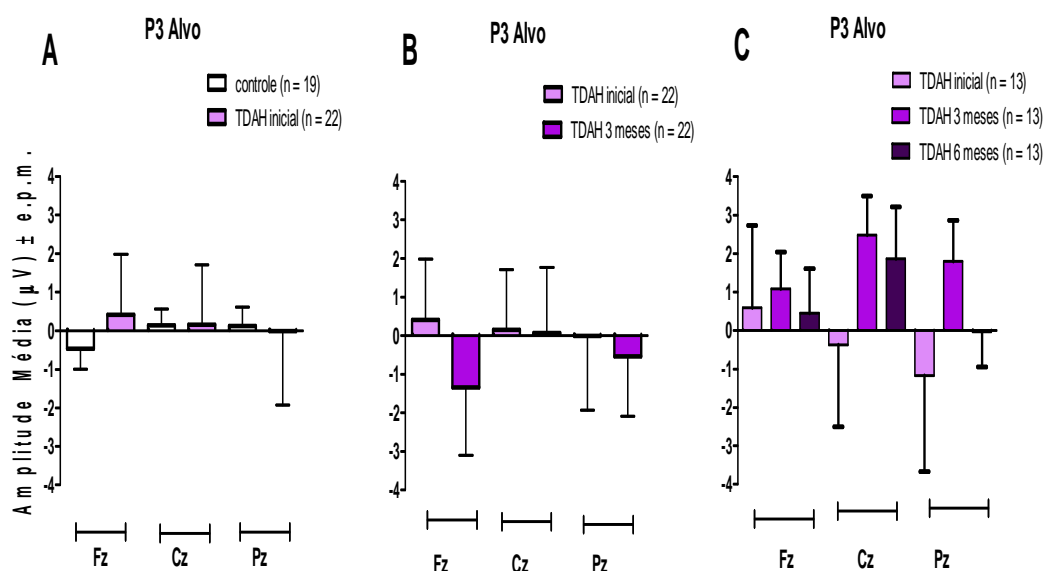


Figura 14 – Amplitudes médias (µV) do segmento que compreende o componente P3 (250 – 600 ms) para o estímulo alvo em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD)(C).

Estímulo distrator

A amplitude média de P3 evocada pelo estímulo distrator no grupo TDAHsem tratamento foi maior em Fz, Cz e Pz comparada à observada para o grupo controle, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa na comparação entre os grupos (Fig. 15 A). Esta amplitude média reduziu, em geral, após 3 e 6 meses de tratamento com o MFD, porém as comparações feitas entre as médias obtidas aos 3 meses comparada às obtidas inicialmente (Fig. 15 B) e as obtidas aos 3 e 6 meses também comparadas às iniciais (Fig. 15 C) não mostraram diferenças estatisticamente significantes.

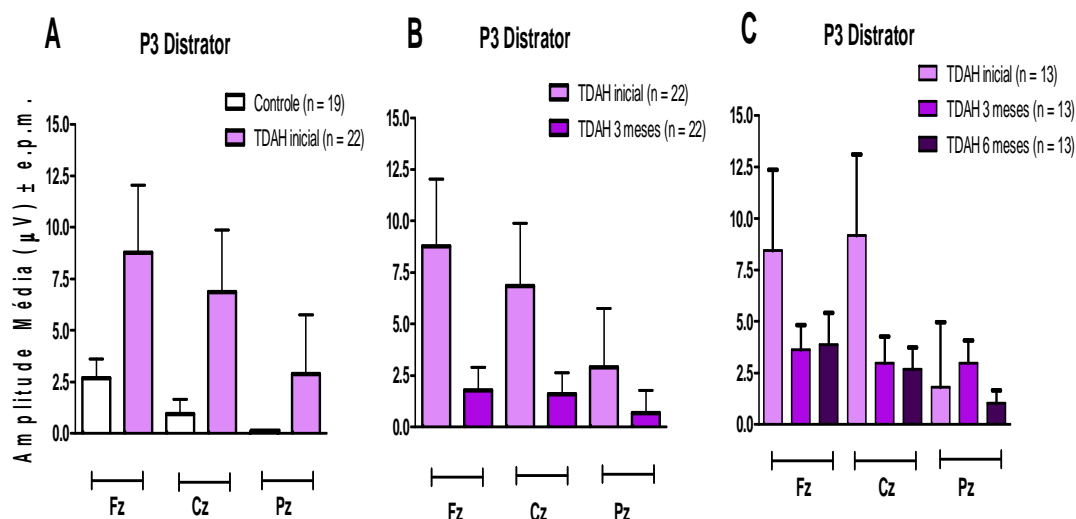


Figura 15 – Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente P3(250 – 400 ms) para o estímulo distrator em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (B) e após 3 e 6 meses de tratamento (C).

4.7.3 Negatividade tardia ou “LN” (*late negativity*)

A amplitude média do componente LN foi maior (mais positiva) em Fz comparada ao controle, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (Fig. 16 A). Ainda que tenha ocorrido uma redução da amplitude média aos 3 meses de tratamento com MFD (Fig. 16 B), esta diferença também não foi

estatisticamente significativa. A comparação entre os períodos de tratamento com MFD também não revelou diferenças significantes (Fig. 16 C).

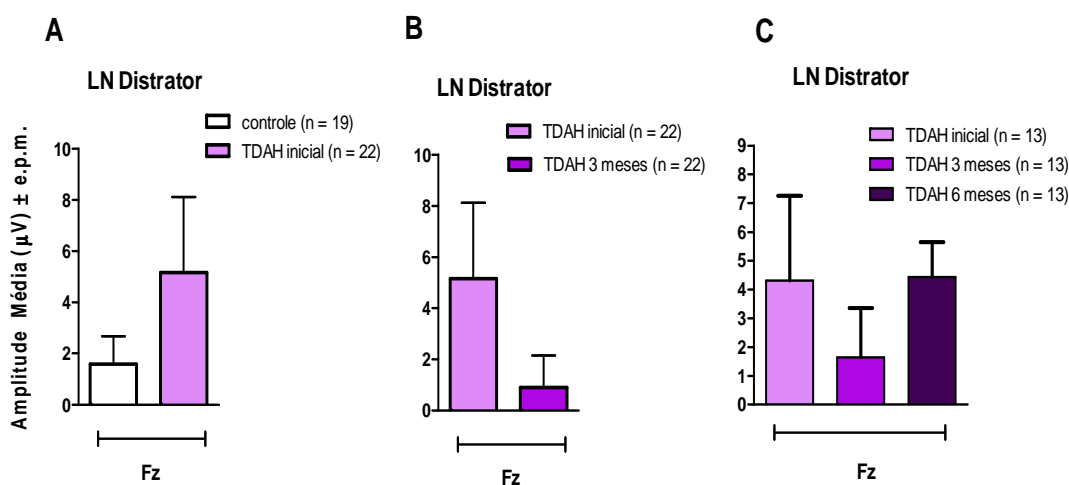


Figura 16 – Amplitudes médias (μV) do segmento que compreende o componente LN (410 – 700 ms) para o estímulo distrator em crianças TDAH comparada a controles (A), após 3 meses (B) e após 3 e 6 meses de tratamento com metilfenidato (MFD) (C).

4.8 50% da área da latência

O cálculo de 50% da área de latência foi feito a partir da obtenção da área total do segmento no qual os componentes analisados estaria compreendidos. Foram considerados os valores absolutos das voltagens e usado cálculo de área de figuras no plano cartesiano através de funções integrais. Como cada ponto na amostra equivale a 1 ms (a base de cada retângulo), bastou somar progressivamente as voltagens dentro de janelas de tempos pré definidas até se chegar ao valor que correspondia a 50% da área em milisegundos.

A análise da latência de N2, P3 e LN foi realizada entre o grupo controle e TDAH por meio do teste t para amostras independentes. Depois, o teste t pareado foi realizado nos tempos zero e 3 meses de uso de metilfenidato. E, uma análise de variância (ANOVA) de 1 via para medidas repetidas e o teste de comparação múltipla de Bonferroni foram empregadas para a comparação entre os períodos de tratamento em 13 indivíduos TDAH.

4.8.1 Componente N2

Como pode ser observado na tabela 05 não houve diferenças estatisticamente significantes nas comparações das latências observadas para o grupo TDAH comparada ao controle

Tabela 05 –Latência constituída por 50% da área do segmento que compreende o componente N2 observadas em crianças TDAH comparadas a crianças controles, e também na verificação dos efeitos do tratamento com o metilfenidato (MFD) por 3 meses ou por 3 e 6 meses.

		LATÊNCIA (50% da área latência em ms ± e.p.m.)		
		Sítios (eletrodos)		
Componente	Grupos (e subgrupos)	Fz	Cz	Pz
N2 Padrão (100 – 240 ms)	Controle (n = 19)	184,3 ± 4,3	181,4 ± 5,0	179,9 ± 4,0
	TDAH sem MFD (n = 22)	187,0 ± 5,0	188,2 ± 4,3	188,1 ± 3,7
	TDAH 3 meses MFD (n = 22)	188,6 ± 4,4	182,3 ± 5,2	187,1 ± 4,8
	TDAH sem MFD (n = 13)	188,2 ± 7,5	187,5 ± 6,9	188,1 ± 5,4
	TDAH 3 meses MFD (n = 13)	183,2 ± 6,8	173,5 ± 7,2	183,2 ± 6,8
	TDAH 6 meses MFD (n = 13)	184,8 ± 5,9	177,7 ± 4,8	178,9 ± 4,7
	N2 Alvo (100 – 240 ms)	Controle (n = 19)	182,4 ± 4,6	183,5 ± 3,9
	TDAH sem MFD (n = 22)	181,1 ± 5,6	175,7 ± 5,5	180,6 ± 4,2
	TDAH 3 meses MFD (n = 22)	178,2 ± 4,8	176,8 ± 5,2	180,7 ± 5,2
	TDAH sem MFD (n = 13)	177,4 ± 7,0	170,5 ± 7,1	180,0 ± 6,2
	TDAH 3 meses MFD (n = 13)	178,2 ± 6,3	181,8 ± 6,2	183,4 ± 5,6
	TDAH 6 meses MFD (n = 13)	183,9 ± 6,9	181,8 ± 6,2	183,4 ± 5,0
N2 Distrator (100 – 240 ms)	Controle (n = 19)	183,5 ± 5,1	182,3 ± 4,3	177,9 ± 4,0
	TDAH sem MFD (n = 22)	183,3 ± 4,3	188,0 ± 4,0	181,5 ± 4,2
	TDAH 3 meses MFD (n = 22)	178,5 ± 5,0	177,0 ± 4,9	172,5 ± 5,5
	TDAH sem MFD (n = 13)	177,3 ± 6,2	185,1 ± 5,8	181,9 ± 4,7
	TDAH 3 meses MFD (n = 13)	173,2 ± 6,7	172,4 ± 6,7	167,2 ± 6,4
	TDAH 6 meses MFD (n = 13)	173,9 ± 4,1	167,7 ± 4,8	175,3 ± 5,0

Tampouco houve diferenças para o mesmo grupo TDAH após 3 meses de tratamento com MFD comparado às latências observadas antes de iniciar o tratamento, bem como após 3 e 6 meses de tratamento com MFD nos sítios Fz, Cz e Pz, para os estímulos padrão, alvo e distratores.

4.8.2 Componente P3

Para este componente também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas comparações das latências observadas para o grupo TDAH comparada ao controle.

Tabela 06 – Latência constituída por 50% da área do segmento que compreende o componente P3 observadas em crianças TDAH comparadas a crianças controles, e também na verificação dos efeitos do tratamento com o metilfenidato (MFD) por 3 meses ou por 3 e 6 meses.

		LATÊNCIA (50% da área latência em ms ± e.p.m.)		
		Sítios (eletrodos)		
Componente	Grupos (e subgrupos)	Fz	Cz	Pz
<i>P3 Padrão</i> (250 – 600 ms)	<i>Controle (n = 19)</i>	464,3 ± 11,3	460,6 ± 12,2	455,2 ± 11,0
	<i>TDAH sem MFD (n = 22)</i>	458,9 ± 10,5	452,0 ± 10,8	439,5 ± 9,4
	<i>TDAH 3 meses MFD (n = 22)</i>	440,7 ± 11,4	460,4 ± 10,2	451,1 ± 12,0
	<i>TDAH sem MFD (n = 13)</i>	451,0 ± 13,0	435,3 ± 14,8	433,5 ± 12,3
	<i>TDAH 3 meses MFD (n = 13)</i>	451,0 ± 15,3	468,1 ± 11,0	458,3 ± 14,0
	<i>TDAH 6 meses MFD (n = 13)</i>	454,4 ± 15,8	446,2 ± 13,4	451,2 ± 13,0
	<i>P3 Alvo</i> (250 – 600 ms)	<i>Controle (n = 19)</i>	441,6 ± 12,3	449,3 ± 11,7
<i>TDAH sem MFD (n = 22)</i>		449,5 ± 11,9	441,9 ± 10,4	435,8 ± 9,2
<i>TDAH 3 meses MFD (n = 22)</i>		455,2 ± 9,0	454,0 ± 9,6	450,4 ± 11,8
<i>TDAH sem MFD (n = 13)</i>		446,3 ± 13,2	435,6 ± 12,0	423,8 ± 9,8
<i>TDAH 3 meses MFD (n = 13)</i>		474,6 ± 9,0	458,7 ± 12,7	451,2 ± 14,6
<i>TDAH 6 meses MFD (n = 13)</i>		434,4 ± 13,0	439,7 ± 14,4	432,7 ± 10,6
<i>P3 Distrator</i> (250 – 400 ms)		<i>Controle (n = 19)</i>	329,8 ± 5,0	329,7 ± 5,5
	<i>TDAH sem MFD (n = 22)</i>	334,5 ± 3,6	329,9 ± 5,4	328,8 ± 4,2
	<i>TDAH 3 meses MFD (n = 22)</i>	328,7 ± 5,8	332,9 ± 5,3	332,8 ± 5,4
	<i>TDAH sem MFD (n = 13)</i>	334,1 ± 4,5	331,6 ± 5,8	323,8 ± 5,4
	<i>TDAH 3 meses MFD (n = 13)</i>	332,9 ± 8,8	340,4 ± 7,0	336,8 ± 7,0
	<i>TDAH 6 meses MFD (n = 13)</i>	331,8 ± 6,5	331,8 ± 6,5	330,0 ± 6,7

Também não houve diferenças para o mesmo grupo TDAH após 3 meses de tratamento com MFD comparado às latências observadas antes de iniciar o tratamento, bem como após 3 e 6 meses de tratamento com MFD nos sítios Fz, Cz e Pz, para os estímulos padrão, alvo e distratores (Tab. 06).

4.8.3 Componente LN ou “late negativity”

Também para este componente em Fz não houve diferenças estatisticamente significantes nas comparações das latências observadas para o grupo TDAH comparado ao controle, e após 3 ou 3 e 6 meses de tratamento com o MFD (Tab. 07).

Tabela 07 – Latência constituída por 50% da área do segmento que compreende o componente LN observadas em crianças TDAH comparadas a crianças controles, e também na verificação dos efeitos do tratamento com o metilfenidato (MFD) por 3 meses ou por 3 e 6 meses.

LATÊNCIA (50% da área latência em ms ± e.p.m.)		
		Sítio (eletrodos)
Componente	Grupos (e subgrupos)	Fz
<i>LN Distrator (410 – 700 ms)</i>	<i>Controle (n = 19)</i>	570,5 ± 8,0
	<i>TDAH sem MFD (n = 22)</i>	559,4 ± 9,4
	<i>TDAH 3 meses MFD (n = 22)</i>	567,2 ± 8,2
	<i>TDAH sem MFD (n = 13)</i>	547,5 ± 13,2
	<i>TDAH 3 meses MFD (n = 13)</i>	563,6 ± 9,2
	<i>TDAH 6 meses MFD (n = 13)</i>	546,3 ± 12,2

5-Discussão

As crianças TDAH sem tratamento tiveram um desempenho inferior ao grupo controle pareado durante a tarefa *oddball*. As alterações de parâmetros como tempo de reação, acertos e omissões refletiram sensivelmente a dificuldade destes indivíduos em tarefas de atenção seletiva. Com a introdução da medicação, a melhora do desempenho foi notada com 03 meses de tratamento e se acentuou aos 06 meses. Os dados eletrofisiológicos evidenciaram maior amplitude de N2 “distrator” e P3 “padrão” em região fronto-central do grupo afetado sem medicação em comparação ao controle. Não foi encontrada nenhuma outra diferença significativa em especial na análise da latência dos componentes entre os grupos, apesar da amplitude de P3 “alvo” ter sido tendenciosamente maior no grupo TDAH sem medicação em região frontal. Sob efeito do metilfenidato, as amplitudes anteriormente alteradas reduzem seus valores gradualmente já aos três meses de tratamento.

5.1. Características Gerais dos Grupos

A pesquisa constituiu um estudo de caso-controle que acompanhou um grupo de crianças de 07 a 12 anos de idade portadoras de TDAH forma combinada que procuraram espontaneamente o ambulatório especializado do serviço de pediatria do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes no período de janeiro a dezembro de 2011. O grupo controle formou-se também a partir de uma amostra de conveniência com crianças recrutadas nas escolas da região metropolitana da Grande Vitória no período de julho a dezembro de 2011. Foi possível realizar um pareamento adequado das amostras quanto ao gênero, classe social, anos de estudo e idade. Em média, os indivíduos controles foram um pouco mais velhos com 9,9 anos de idade do que o grupo TDAH com 9,1 anos de idade. Mas quando analisamos as proporções por faixas etárias em categoria anual não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O tempo de escolaridade foi equivalente nos dois grupos com uma média de 4,2 anos de estudo para o grupo controle e 3,8 anos de estudo para o grupo

TDAH. A habilidade intelectual avaliada segundo o teste de Raven foi distribuída igualmente nos níveis superior, médio superior e médio nos dois grupos, garantindo a todos os indivíduos uma capacidade cognitiva mínima necessária na realização das tarefas cognitivas do protocolo.

Em nossa amostra, o gênero feminino representa 37% no grupo controle e 14% no grupo TDAH. Apesar da diferença entre os grupos não ser significativa, o predomínio masculino em estudos com amostras provenientes de clínicas especializadas tem sido alvo de debate em vários artigos científicos recentemente. Segundo Biederman e cols. (2002) que avaliaram 280 crianças portadoras de TDAH, as meninas foram duas vezes mais propensas a apresentar a forma desatenta da síndrome, porém exibiram menos dificuldades de aprendizado relacionadas às habilidades em matemática e leitura, além de menor risco à depressão maior e menos associações a dificuldades escolares do que os meninos. Entretanto como creditaram estas diferenças às variações inerentes do gênero, não encontraram diferenças significativas atribuídas à interação do sexo sobre TDAH, conseqüentemente observaram apenas apresentações clínicas distintas entre meninas e meninos. A única exceção foi o achado de maior risco ao abuso de drogas associado às meninas portadoras. Não detectaram diferenças significantes quanto ao desempenho cognitivo entre os dois grupos avaliados.

Apesar de vários aspectos do TDAH sejam similares entre meninas meninos, há diferenças marcantes na apresentação dos sintomas e comorbidades que levaram a conclusões errôneas quanto à severidade, prevalência e impacto ao longo da vida das meninas acometidas. Contudo as evidências atuais não são suficientes para permitir afirmações de que a população feminina apresenta uma forma completamente distinta de desordem. Estudos sobre a influência do gênero na neurobiologia do TDAH são necessários e urgentes (Sassi, 2010).

5.2. Exames Complementares

Os exames laboratoriais, oftalmológicos e audiológicos serviram para identificar possíveis transtornos que poderiam simular sintomas de TDAH, além de dificultar a realização das tarefas propostas na pesquisa, não sendo detectadas diferenças relevantes entre os grupos.

A triagem para transtornos de linguagem e desordens do processamento auditivo garantiu a veracidade do diagnóstico clínico de TDAH e afastou comorbidades que poderiam influenciar nos resultados e análises propostas.

5.3 Desempenho Cognitivo da tarefa *oddball*

Na década de 90, houve vários estudos empregando a tarefa *oddball* clássica com apenas dois estímulos (padrão vs alvo) no registro do potencial relacionados a eventos em crianças portadoras de TDAH. Estes trabalhos não separavam o subtipo de TDAH ou os indivíduos em uso ou não de medicamentos em suas amostras. Stuart Johnstone e Robert Barry em 1996 estudaram o potencial relacionado a eventos em 10 crianças portadoras de TDAH sem distinção de subgrupo e do uso de psicoestimulantes durante a execução da tarefa *oddball* clássica com apenas dois tons. O Tempo de reação ao estímulo alvo não variou entre o grupo controle e o grupo TDAH, afirmando que seus achados foram contrários a maioria dos relatos da literatura naquele período que evidenciavam crianças TDAH mais lentas e menos assertivas nas tarefas de atenção seletiva. Num estudo posterior dos mesmos autores (2001), envolvendo 50 crianças TDAH forma combinada e 50 crianças TDAH forma desatenta, todas virgens de tratamento, o TR e os erros por omissão na tarefa *oddball* auditiva clássica foram significativamente maiores no grupo TDAH forma combinada quando comparados com o grupo desatento e controles.

Lisa Jonkman e cols.(1997), também na década de 90, avaliaram o registro do potencial relacionado a eventos em 18 crianças com TDAH independente do subtipo em uso de metilfenidato ou de placebo durante tarefas *oddball* auditivas e visuais com distratores. A diferença no TR ao estímulo alvo auditivo entre o grupo TDAH não medicado e os indivíduos afetados medicados não foi significativa, apesar da tendência para melhora no número de acertos e da

melhora relevante dos parâmetros de P3 para todos os estímulos auditivos e de N2 para o estímulo padrão no grupo TDAH com MFD. Portanto os autores concluíram que a medicação melhorou o processamento atencional seletivo nos portadores de TDAH, refletido na melhora da amplitude dos componentes PRE, mesmo sem um efeito demonstrável no desempenho.

Hermens e cols. (2005) compararam 40 adolescentes com os três subtipos de TDAH na execução de tarefas *oddball* auditivas clássicas com controles pareados. No grupo TDAH, apenas a metade dos participantes estavam sem medicação. No primeiro registro eletroencefalográfico, as crianças TDAH deveriam estar no mínimo 3 dias sem uso de psicoestimulantes e após 4 semanas de tratamento diário com medicação, foi realizado um segundo registro com os indivíduos do grupo afetado. A análise do TR ao estímulo alvo entre o grupo controle e o grupo TDAH com e sem MFD, revelou diferença significativa entre eles, sendo os portadores de TDAH mais lentos e cometendo mais erros de omissão. Porém quando o grupo com MFD foi comparado ao sem MFD foi observado uma tendência do grupo medicado em diminuir seu TR. O MFD aumentou a amplitude e latência de P3 alvo em especial na região frontal direita. Os autores afirmaram que a dissociação entre a excelente melhora dos parâmetros eletrofisiológicos e a ausência de resposta comportamental sob o efeito do MFD deveu se a grande variabilidade de respostas encontrada nos portadores de TDAH, considerada uma característica marcante deste grupo.

Winsberg e cols. (1997) demonstraram num estudo com 14 crianças portadoras de TDAH (sem definição do subtipo) um efeito positivo do metilfenidato sobre o TR ao estímulo alvo durante a realização da tarefa *oddball* clássica com 2 tons. O grupo TDAH foi comparado com controles pareados e depois entre seus próprios participantes após administração de placebo ou droga 2 horas antes do exame, num segundo momento. Não houve diferença nos parâmetros TR e números de acertos entre o grupo controle e o grupo TDAH, mas observou se melhora importante do TR e dos números de acertos e de omissões no grupo TDAH com MFD quando comparado ao grupo sem medicação, concomitante aos achados do aumento de amplitude e diminuição da latência de P3b alvo e

aumento da amplitude de P3 padrão, todos somente avaliados em Pz. Concluíram que a correlação negativa entre o TR e a amplitude P3b sob o efeito da medicação, poderia ser resultado da melhora do estado de vigília do indivíduo e conseqüentemente da melhora de sua acuidade. Porém como o achado de aumento da amplitude de P3 ao estímulo padrão após administração de MFD era incomum, o encararam com cautela.

5.4 Componentes do potencial relacionados a eventos na tarefa *oddball* com estímulos auditivos e distratores.

De um modo geral, sob uma análise visual dos registros obtidos em crianças do grupo TDAH observa-se que os padrões se diferem substancialmente dos apresentados pelas crianças controles. Os registros sugerem uma “labilidade” da atividade cerebral das crianças TDAH após a apresentação dos estímulos, principalmente os alvos e distratores, já que a magnitude das amplitudes médias (em μV) apresentou oscilações mais amplas, enquanto que os registros das crianças do grupo controle se apresentam mais uniformes e “estáveis”, com oscilações de amplitudes menores.

De uma forma interessante, estes registros mais amplos das crianças TDAH tornaram-se menores, mais uniformes e “estáveis”, após 3 e 6 meses de tratamento com o MFD, aproximando-se, ainda que grosseiramente, dos padrões observados nas crianças controles.

Estas análises sugerem que a atividade cerebral das crianças com diagnóstico de TDAH se difere das crianças controles de mesma faixa etária, gênero e escolaridade. De forma clinicamente importante, o tratamento com o MFD tende a reduzir estas discrepâncias, sendo congruente com a melhora no desempenho da tarefa cognitiva (*oddball*) associada ao registro do PRE como vimos acima.

5.4.1 Componente N2

A amplitude média do componente N2 na tarefa *oddball* auditiva aos estímulos distratores e alvos revelou-se mais positiva, ou seja, menos negativa como seria o esperado, no grupo TDAH sem medicação quando comparado aos controlos particularmente na região frontal (Fz).

Quando comparamos as crianças TDAH antes e após 3 meses de uso de MFD observou-se uma negatização ou uma tendência para negatização da amplitude média de N2 tanto para os estímulos distratores quanto para os alvos na região fronto-central. Na análise do subgrupo TDAH acompanhado por 6 meses de uso de medicação, a melhora da amplitude média de N2 alvo e distrator também é observada. Não houve variável significativa em relação à latência deste componente em qualquer análise dos grupos estudados.

O componente N2 ao estímulo novo (distrator) nos paradigmas *oddball* pode ser considerado um índice do processamento perceptual, refletindo a detecção da mudança do padrão do estímulo previamente determinado (*mismatch*) durante a realização de uma tarefa. Entretanto há novas evidências que relacionam o N2 máximo em região anterior ou simplesmente N2 anterior ao processo de controle cognitivo, responsável por detectar informações conflitantes, inibir respostas inadequadas, monitorar o erro e comparar os resultados obtidos com os planejados anteriormente e, portanto observados em tarefas como os testes *go-nogo*. Tem-se debatido muito se o N2 *nogo* (conflito entre respostas competidoras) gerado no cíngulo anterior representaria o mesmo significado funcional do N2 *oddball*, onde o conflito ocorreria entre o estímulo em análise e a expectativa de sua ocorrência (Folstein e Van Petten, 2008). Alguns autores sugerem que o N2 “novo” refletiria a ação de um sistema geral de alerta independente da modalidade do estímulo, cuja fonte geradora estaria em estruturas subcorticais de linha média ou no córtex frontal bilateral (Suwazono e cols.; 2000).

Os trabalhos envolvendo o paradigma *oddball* auditivo há 30 anos, não avançaram neste tipo de discussão devido ao pequeno valor atribuído a este componente naquela época. Desde então pouco se avançou, não sendo

encontrados importantes relatos na literatura sobre N2 anterior ou “novo” em tarefas *oddball* auditivas.

No presente estudo, pudemos constatar a dificuldade na discriminação dos estímulos pelas crianças TDAH através da redução das amplitudes de N2 “alvo” e N2 “distrator”, que provavelmente influenciou negativamente o desempenho deste grupo. Entretanto paralelo à melhora do desempenho do grupo afetado após início do metilfenidato, observou-se melhora dos parâmetros de N2 aos 3 e 6 meses de uso da medicação, confirmando que a eficácia da droga também pode ser constatada por exames eletrofisiológicos.

Lazzaro e cols. (2001) realizaram estudos com 54 rapazes adolescentes com TDAH nas formas combinada e hiperativa-impulsiva, utilizando registro de potencial relacionado a eventos com tarefas *oddball* auditivas clássicas com 2 tons. Apenas 30 indivíduos eram virgens de tratamento, o restante ficou sem medicação por no mínimo 14 dias antes dos exames. Os resultados foram comparados com controles pareados, sendo observada redução da amplitude e aumento da latência do componente de N2 ao estímulo alvo associado a um pior desempenho com TR mais longo, concluindo que os indivíduos afetados apresentavam lentificação no processamento da informação sensorial.

Johnstone e cols. (2001) evidenciaram um componente N2 “padrão” na tarefa *oddball* auditiva clássica com grande amplitude e latência prolongada na região frontal dos indivíduos mais novos no grupo TDAH formas combinada e desatenta sem tratamento comparado a controles pareados. Ao acompanhar a evolução deste componente na análise de indivíduos mais novos com mais velhos, observou-se uma redução progressiva nos parâmetros de N2 padrão, além de um deslocamento de sua topografia mais anterior em direção posterior em todos os grupos estudados exceto no grupo TDAH combinado, cuja mudança ocorreu bem mais lentamente em relação aos outros dois grupos, sugerindo um provável atraso maturacional nas diferentes etapas do processamento da informação destes indivíduos. Porém os autores não se atreveram a grandes explicações devido à falta de correlato na literatura.

5.4.2 Componente P3 e LN

A onda P3 é o componente do potencial relacionado a eventos mais estudado principalmente em pesquisas envolvendo portadores de TDAH, pois é considerado um indicador da capacidade de atualização do contexto realizada pela memória operacional. Sua amplitude pode ser influenciada pela quantidade de atenção direcionada a um determinado estímulo (Awh., Vogel e Oh, 2006).

Segundo Donchin (1981) após o processamento sensorial inicial numa tarefa *oddball*, o estímulo em análise seria comparado ao modelo mental previamente construído a partir do estímulo padrão conhecido com auxílio da memória operacional. E se fosse detectada alguma diferença, uma cascata de mecanismos direcionados pelo processo atencional ocorreria com objetivo de atualizar a sua representação mental e decidir sua relevância á tarefa. Portanto a relevância e infreqüência do estímulo ativariam estes “mecanismos”, elicitando o componente P3b. Porém, Nieuwenhuis e cols. (2005) defenderam a idéia de que o componente P3b refletiria a resposta fásica do sistema noradrenérgico-locus cerúleos sobre a região cortical, potencializando a identificação do estímulo alvo e facilitando a probabilidade da resposta adequada. E a baixa amplitude de P3b encontrada na maioria dos estudos eletrofisiológicos em portadores de TDAH ocorreria devido a um estado hiper alerta destes indivíduos, caracterizado por diminuição de respostas fásicas e aumento de respostas tônicas diante de estímulos alvos.

O P3a ou P3 “novo” é evocado por estímulos distratores e imprevisíveis, relacionado provavelmente à captura ou direcionamento atencional consciente à informações irrelevantes e salientes. Um aumento na amplitude de P3a pode indicar uma atenção adicional ao estímulo “novo”, resultando numa maior distração comportamental. Pode ser dividido em duas fases. A fase mais precoce (*early*) com amplitude máxima na região frontal e latência em torno de 200 ms estaria relacionada à detecção do novo. E subcomponente mais tardio (*late*) com amplitude máxima fem região frontal e a latência em 300 ms representaria o direcionamento atencional à novidade. Após o P3a a sons distrastratores, o componete LN ou *larte negativity* é encontrado em crianças,

com amplitude máxima em região frontal e latência variando de 400 a 700 ms. Acredita-se representar a reorientação da atenção de volta ao objetivo inicial da tarefa perturbado momentaneamente pelo evento distrator promovido pelas estruturas pré frontais.

Gumenyuk e cols. (2005) estudando a atenção das crianças TDAH ao estímulo novo evidenciaram um pior desempenho deste grupo comparado ao controle após aplicação de estímulos distratores sonoros durante a realização de uma tarefa visual, associado ao aumento da amplitude do P3a *late* e diminuição da amplitude de LN, concluindo que o estímulo distrator apesar de prejudicial recebeu atenção adicional por parte das crianças TDAH sem refletir alterações na capacidade de reorientação à tarefa principal. Não ocorreram alterações quando os participantes ouviram estímulos sonoros repetitivos (padrão). van Mourik e cols. (2007) usando o mesmo paradigma, observou maior amplitude de P3 tanto para o estímulo sonoro novo quanto para o estímulo padrão quando comparou crianças TDAH a controles pareados, acompanhados por aumento do TR e diminuição dos erros por omissão após o som distrator. Não constatou alteração dos parâmetros de LN. Concluíram o que as crianças afetadas apresentaram acentuada resposta e direcionamento atencional para informações irrelevantes sem alteração de sua capacidade de reorientação à tarefa inicial após distração, porém a novidade pareceu melhorar seu estado de alerta e conseqüentemente sua acuidade.

Robert Barry e cols. (2003) realizaram uma grande revisão de estudos do potencial relacionado a eventos envolvendo crianças portadoras de TDAH publicados nos últimos 30 anos. Mencionaram cerca de 10 trabalhos realizados no período de 1986 a 2002 com crianças TDAH independente do subtipo em que a amplitude do componente P3 ao estímulo alvo em região posterior (P3b) estava diminuída na comparação com controles pareados. As explicações basearam-se na capacidade deficiente de atualização do contexto a curto prazo destas crianças. No relato de seus próprios estudos com o paradigma *oddball* auditivo, Barry e Johnstone (1996) encontraram um aumento global da amplitude de P3 padrão e uma diminuição da amplitude de P3 alvo na região posterior no grupo TDAH comparado a um grupo controle. Utilizaram como

argumento a hipótese de uma possível compensação frontal em detrimento do déficit de processamento de informações posterior.

A latência do componente P3 parece refletir o tempo despendido no processamento do estímulo e os relatos na literatura referente a este parâmetro são muito controversos. No trabalho de Lazzaro e cols. (2001) o grupo TDAH não demonstrou diferença relevante na amplitude do P3 alvo quando comparado a controles pareados, porém sua latência foi prolongada em Pz significativamente.

A amplitude de P3 tem sido correlacionada à capacidade em identificar estímulos relevantes e/ou marcantes (principalmente ligados à recompensa) e a determinação de respostas corretas. Ou seja, quanto maior a amplitude de P3 alvo maior seria a probabilidade da taxa de acertos (Nieuwenhuis e cols.; 2005). Como em nosso estudo, encontramos uma taxa de acertos menor no grupo TDAH sem tratamento comparado ao desempenho dos controles, paralelo a uma grande amplitude de P3 padrão em região frontal e ausência de diferenças significantes na amplitude do P3 alvo, demonstraram a ineficiência do processo de classificação dos estímulos e conseqüentemente da capacidade de inibir "ruídos". Entretanto, após três e seis meses do uso de metilfenidato, observamos uma melhora gradual da taxa de acertos acompanhada por uma redução da amplitude do P3 padrão e da tendência de redução do P3 distrator, confirmando o envolvimento do sistema catecolaminérgico na fisiopatogenia do TDAH e como o registro eletrofisiológico é sensível às mudanças neuroquímicas.

Não foi encontrado alterações nos parâmetros analisados do componente LN na presente pesquisa entre o grupo TDAH e o grupo controle, confirmando a ausência de diferenças relevantes na capacidade de reorientação atencional à tarefa inicial entre os dois grupos.

6-Conclusão:

Pouquíssimos trabalhos envolvendo crianças TDAH e tarefas *oddball* auditivas foram publicados nos últimos 10 anos, resultado de uma maior ênfase dada ao estudo PRE envolvendo o processamento visual. Portanto muitos resultados de estudos da década de 90 ficaram sem explicações ou inconclusivos. Diante de novos avanços no campo da neurociência, paradigmas considerados hoje ultrapassados como o *oddball* auditivo, podem trazer novos conhecimentos sobre a complexa fisiopatologia do TDAH. A diversidade de alterações eletrofisiológicas documentadas corrobora na constatação da grande variabilidade intra e inter indivíduo em crianças TDAH (Castellanos e cols., 2005).

Em síntese, neste estudo observamos um pior desempenho das crianças TDAH na tarefa *oddball* auditiva com 03 estímulos que se mostrou sensível á introdução do metilfenidato, sendo observado melhora progressiva de seus parâmetros após 3 e 6 meses de uso. Concomitantemente, encontramos aumento da amplitude dos componentes N2 alvo e P3 padrão no grupo afetado sem medicação, cujos valores reduziram progressivamente sob o efeito do psicoestimulante. Estes resultados refletem a deficiência do sistema de direcionamento atencional e classificação das informações relevantes no indivíduo TDAH, mas que responde positivamente ao tratamento com metilfenidato.

7.0 Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, D. C.,1994, 78-85.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

ARNSTEN, Amy A. Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology na important role for Prefrontal Cortex dysfunction. *CNS Drugs*, 1: 33-41, 23 Suppl, 2009.

ASGHARI, V. et al. Modulation of Intracelular cyclic AMP Levels by Different Human Dopamine D4 Receptor Variants. *Journal of Neurochemistry*, 65(3): 1157-1165, 1995.

AWH, E.; VOGEL, E. K.; OH, S. H. [Sem título]. *Neuroscience*. 139: 201-208, 2001.

BARKLEY, R. A. et al. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45: 192-202, 2006.

BARKLEY, Russel A. [Sem título], *Psychological Bulletin*. v. 121, n. 1, p. 65-94, 1997.

BARKLEY, Russel. Deficient emotional self-regulation: a core component of attention deficit and hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and related disorders*, 1(2): 5-37, 2010.

BARRY,Robert J.; JOHNSTONE, Stuart J.; CLARKE, Adam R. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 114: 184-198, 2003.

BIEDERMAN J. et al. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from four-year pprospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescen Psychiatry*, 36: 21-29, 1997.

BIEDERMAN, Joseph et al. Clinical Correlates of ADHD in females: Findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(8): 966-975, 1999.

BIEDERMAN, Joseph et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *The American Journal of Psychiatry*, 159: 36-42, 2002.

BIEDERMAN, Joseph. Attention-Deficit/hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biological Psychiatry*, 57(11): 1215- 1220, 2005.

BROCKI, Karin; FAN, Jin; FOSSELLA, John. Placing Neuroanatomical models of Executive Function in a developmental context imaging and imaging-genetic strategies. *Ann N Y Acad*, 1129, 246-255, Sci. 2008.

BROWN, Thomas. ADHD Comorbidities: Handbook for ADHD Complications in Children and Adults. [S.I.]: *American Psychiatric Publishing*, 2009.

CASTELLANOS, F. Xavier et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14): 1740-1748, 2002.

CASTELLANOS, F. Xavier et al. Varieties of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Intra-Individual Variability. *Biological Psychiatry*, 57: 1416-1423, 2005.

COLES, Erika K. et al. Exploring the Gender Gap in Referrals for Children with ADHD and Other Disruptive Behavior Disorders. *Journal of Attention Disorders*, 16(2): 101-108, 2012.

COOK, E. H. et al. Association of Attention Deficit Disorder and the Dopamine Transporter gene. *American Journal of Human Genetics*, 56(4): 993-998, 1995.

CUBILLO, Ana et al. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder[ADHD] and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, p. 1-22, 2011.

DIAMENT, Aron e CYPEL, Saul. *Neurology Infantil*. 4. ed. [S. l.]: Atheneu, c 6, 2005.

DOUGHERTY, D. D. et al. Dopamine Transporter Density is Elevated in Patients with ADHD. *Lancet*, 354(9196): 2132- 2133, 1999.

DSM-IV-TR™. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, 4ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

FARAONE, S. V. et al. Meta- analysis of the Association Between the 7-repeat Allele of the Dopamine D(4) Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7): 1052-1057, 2001.

FARAONE, Stephen V.; BUITELAAR, Jan. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19: 353-364, 2010.

FARAONE, Stephen V.; SERGEANT, Joseph; GILLBERG, Christopher; BIEDERMAN, Joseph. *World Psychiatry*, 2:104-113, 2003.

FOLSTEIN, Jonathan R.; PETTEN, Cyma van. Influence of Cognitive Control and Mismatch on the N2 Component of the ERP: A Review. *Psychophysiology*, 45: 152-170, 2008.

FULKERSON, Richard e WEBB, Annita R. What the most effective treatment for ADHD children?. *The Journal of Family Practice*, 54(2): 166-168, 2005.

GAINETDINOV, R. R.; JONES, S. R.; CARON, M. G. Functional Hyperdopaminergia in Dopamine Transporter Knockout Mice. *Biological Psychiatry*, 46(3): 303-311, 1999.

GERSHON, Jonathan. A Meta-analytic of Gender Differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 5(3): 143-154, 2002.

GIEDD, Jay N. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10): 861-863, 1999.

GOGTAY, Nitin et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *PNAS*, 101(21), 8174-8179, 2004.

GUARDIOLA, Ana; FUCHS, Flavio D.; ROTTA, Newra T. Prevalence of attention deficit and hyperactivity disorders in students: comparison between DSM-IV and neuropsychological criteria. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, 58(2-B): 401-4072, 2000.

GUMENYUK, V. et al. Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neuroscience Letters*, 374 : 212–217, 2005.

HALPERIN, Jeffrey M.; SCHULZ, Kurt P.; Revisiting the role of the Prefrontal Cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Bulletin*, v. 132, n. 4, p. 560-581, 2006.

HERMENS, Daniel F. et al. Responses to methylphenidate in adolescent ADHD: Evidence from concurrently recorded autonomic (EDA) and central (EEG and ERP) measures. *International Journal of Psychophysiology*, 58: 21-33, 2005.

HIMELSTEIN, Jessica et al. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Bioscience*, 460-478, 2000.

JOHNSTONE, Stuart J. e BARRY, Robert J. Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*. 64: 179-192, 1996.

JOHNSTONE, Stuart J.; BARRY, Robert J.; ANDERSON, John W. Topographic distribution and developmental time course of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 42: 73-94, 2001.

JONKMAN, Lisa M. et al. Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: Children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biological Psychiatry*, 41: 595-611, 1997.

KEMNER, Jason E.; STARR, H. Lynn; CICCONE, Patrick E. et al. Outcomes of OROS® Methylphenidate compared with Atomoxetine in children with ADHD: A multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy*, 22(5): 498-512, 2005.

KRAIN, Amy L. e CASTELLANOS, F. Xavier. Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review*, 26: 433-444, 2006.

LARA, Carmen et al. Childhood predictors of adult ADHD: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative. *Biological Psychiatry*, 65(1): 46-54, 2009.

LAZZARO, I. et al. [Sem título]. *International Journal of Neuroscience*. 107: 247-267, 2001.

LINNET, Karen M. et al. Smoking During Pregnancy and the Risk for Hyperkinetic Disorder in Offspring. *Pediatrics*, 116: 462-467, 2005.

LUCK, Steven. An Introduction to The Event Related Potential Technique. *MIT Press*, [S. I.], 2005.

LUCK, Steven; KAPPENMAN, Emily. The Oxford Handbook of Event Related Potential Components. *Oxford University Press*, 2012.

MAUGHAN, Barbara et al. Conduct Disorder and Oppositional Defiant Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45 (3): 609–621, 2004.

MEDFORD, I. N. e POTTER, W. Z. A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: A deficit in tonic adrenaline mediated inhibition of Locus Coeruleus stimulation. *Medical Hypotheses*, 29: 33-42, 1989.

MOURIK, Rosa van et al. When distraction is not distracting: A behavioral and ERP study on distraction in ADHD. *Clinical Neurophysiology*, 118: 1855-1865, 2007.

NAKAO, Tomohiro. Graymatter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*, 168: 1154-1163, 2011.

NIEUWENHUIS, Sander; COHEN, Jonathan; ASTON-JONES, Gary. Decision making the P3 and the Locus Coeruleus–Norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4): 510–532, 2005.

NIGG, Joel T. What causes ADHD? Understanding what goes wrong and why?. *The Guilford Press*, 2006.

PINEDA, David A. et al. Environmental Influences that Affect Attention Deficit/Hyperactivity disorder: Study of a Genetic Isolate. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16(5): 337-346, 2007.

PLISKA, Steven R. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57: 1385-1390, 2005.

POLICH, John e CRIADO, José R. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60: 172–185, 2006.

RODRIGUEZ, A. et al. Is Prenatal Alcohol Exposure Related to Inattention and Hyperactivity Symptoms in Children? Disentangling the Effects of Social Adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50: 1073-1083, 2009.

ROHDE, L. A. et al. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9: 212-218, 2000.

ROHDE, L. A. et al. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(Supl II): 7-11, 2000.

ROHDE, Luis A. et al. Factor and Latent Class Analysis of DSM-IV: ADHD Symptoms in a School Sample of Brazilian Adolescents. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 40(6): 711-718, 2001.

ROTHENBERGER, Aribert et al. Comorbidity in ADHD-children: effects of coexisting conduct disorder or tic disorder on event-related brain potentials in

an auditory selective-attention task. *European Archive of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 250: 101–110, 2000.

ROWLAND, Andrew S. et al. The shifting subtypes of ADHD: Classification depends on how symptoms reports are combined. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36: 731-743, 2008.

ROWLAND, Andrew S.; LESESNE, Catherine A.; ABRAMOWITZ, Ann J. The epidemiology of attention- deficit/hyperactivity(ADHD): A public health review. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 8:162-170, 2002.

RUBIA, Katya et al. Disorder-specified dissociation of orbitofrontal dysfunction dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. *American Journal of Psychiatry*, 166: 83-94, 2009.

RUCKLIDGE, Julia J.; TANNOCK, Rosemary. Psychiatric, Psychosocial and Cognitive Functioning of Female Adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(5): 530-540, 2001.

SASSI, Roberto B. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and gender. *Archive Womens Mental Health*, 13:29-31, 2010.

SCHULTZ, Wolfram. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36:241-263, 2002.

SEIDMAN, Larry J.; VALERA, Eve M.; MAKRI, Nikos. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57:1263-1272, 2005.

SHAW, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *PNAS*, 104(49): 19649-19654, 2007.

SHAW, P. et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: Support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 168(2): 143-151, 2011.

SMITH, Anna B. et al. Developmental effects of reward on sustained attention networks. *Neuroimage*, 56:1693-1704, 2011.

SMOOT, L. C.; BOOTHBY, L. A.; GILLETT, R. C. Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *International Journal Clinical Practice* , 61(10): 1730–1738, 2007.

SOLANTO, Mary; ARNSTEN, Amy; CASTELLANOS, F. Xavier. *Stimulants Drugs and ADHD: Basic and Clinical neuroscience*. Oxford University Press Inc, 2001.

SUWAZONO, Shugo; Machado, Liana; KNIGHT, Robert T. Predictive value of novel stimuli modifies visual event-related potentials and behavior. *Clinical Neurophysiology*. 111: 29-39, 2000.

WINSBERG, B. G.; JAVITT, Daniel C.; SILIPO, Gail Shanah. Electrophysiological Indices of Information Processing in Methylphenidate Responders. *Biological Psychiatry*, 42: 434-445, 1997.