

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

PEDRO EUGÊNIO MAZZUCCHI SANTANA FERREIRA

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE:
ESPECTROSCOPIA PROTÔNICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (¹H-ERM)
DOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS NOS SUBTIPOS
DESATENCIONAL E COMBINADO**

Porto Alegre

2006

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

F383t Ferreira, Pedro Eugênio Mazzucchi Santana
Transtorno de déficit de atenção / hiperatividade: espectroscopia protônica por ressonância magnética (¹H-ERM) dos circuitos fronto-tálamo-estriatais nos subtipos desatencional e combinado / Pedro Eugênio Mazzucchi Santana Ferreira; orient. André Luis Palmiini e Paulo Silva Belmonte de Abreu. Porto Alegre: PUCRS, 2006.
117f.: graf. il. tab.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. TRANSTORNO DA FALTA DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE. 2. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 3. LOBO FRONTAL. 4. DIAGNÓSTICO DUPLO (PSQUIATRIA). 5. TÁLAMO. 6. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Palmiini, André Luis. II. Abreu, Paulo Silva Belmonte de. III. Título.

C.D.D. 153.1532
C.D.U. 616-008.61:612.821.2(043.2)
N.L.M. WS 350.8.A8

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia

Bibliotecária CRB10/196

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

PEDRO EUGÊNIO MAZZUCCHI SANTANA FERREIRA

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE:
ESPECTROSCOPIA PROTÔNICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (¹H-ERM)
DOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS NOS SUBTIPOS
DESATENCIONAL E COMBINADO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutor em Medicina-Neurociências.

Orientadores:

Dr. André Luis Palmi

Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre
2006.

Aos meus pais, Francisco (*in memoriam*) e Maria Theresinha, que sempre me incentivaram na busca do saber e dos valores relacionados à dignidade.

À Eloísa, Priscila e Mariana, meus amores, incansáveis na dedicação e colaboração ao longo desta tese e da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste estudo e, em particular,

Ao meu orientador, Dr. André Palmimi que sempre demonstrou uma orientação segura, generosa e permanente que muito contribuiu no gerenciamento deste projeto.

Ao Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, meu co-orientador, sempre disponível, exigente e generoso.

Ao Dr. João Höefel Filho pela amizade e incentivo à pesquisa ao viabilizar a execução deste projeto no Centro de Diagnóstico por Imagem-CDI, Hospital São Lucas da PUCRS.

Ao físico Maurício Anés – CDI do Hospital São Lucas da PUCRS que, de maneira dedicada, incansável e generosa, possibilitou a execução deste estudo.

Ao Dr. Paulo Roberto Zimmermann, pelo exemplo de médico, professor, pesquisador e amigo que, nestes longos anos de convívio, sempre me incentivou e confiou em mim.

Aos colegas de Departamento de Psiquiatria pela colaboração na realização deste projeto.

Aos Drs. Eugênio Grevet, Claiton Baú e à psicóloga Dr^a. Maisa Rigoni, pela competente e incansável participação neste estudo.

Às Professoras de português Carme Capitaneo, e Dione Detanico, que supervisionaram a redação desta tese.

Ao Dr. Mario Wagner e à Mestre Ceres de Oliveira, incansáveis nas análises estatísticas.

À bibliotecária Rosária Lúcia Prenna Geremia, pelo profissionalismo afetuoso.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, por tornar possível a conclusão desta tese.

Aos Laboratórios Bristol, Cristália, Eurofarma, Jansen, Lundbek, Novartis, Pfizer, e Roche pelas doações de verba de pesquisa, fundamental para a execução deste estudo.

Aos pacientes e suas famílias que tiveram interesse e paciência, colaborando de forma decisiva na viabilização deste estudo.

RESUMO

Racional: Entre as questões relevantes em estudo hoje em dia sobre o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) destacam-se duas: até que ponto existiriam marcadores biológicos para este transtorno e se os subtipos desatento e combinado – clinicamente distintos – representariam entidades nosológicas também distintas. Os estudos descritos aqui procuram abordar ambas as questões. Estudos preliminares de imagem cerebral em TDAH têm revelado alterações estruturais, metabólicas e funcionais em circuitos fronto-tálamo-estriatais, embora avaliando um número geralmente pequeno de pacientes e sem diferenciar os subtipos clínicos de TDAH.

Objetivos: A partir das considerações acima, este estudo objetivou: 1) Analisar os perfis metabólicos de estruturas selecionadas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais através de espectroscopia protônica por ressonância magnética (^1H ERM) em pacientes com TDAH e controles normais. 2) Comparar os perfis metabólicos à ^1H ERM destas estruturas em pacientes com os subtipos clinicamente identificados como desatento (TDAH-D) e combinado (TDAH-C). 3) Correlacionar a severidade dos sintomas de TDAH com as alterações metabólicas nas estruturas estudadas.

Pacientes e métodos: Foram estudados vinte pacientes com TDAH (dez com a forma desatenta e dez com a forma combinada) e doze indivíduos controles. Todos os sujeitos foram submetidos à avaliação psiquiátrica, à aplicação de escalas diagnósticas e de severidade dos sintomas de TDAH, bem como a um exame de imagem por ressonância magnética espectroscópica (^1H -ERM). As razões entre os metabólitos N-acetil-aspartato (NAA), mio-inositol (mI), colina (Co) e glutamato + glutamina (Glx) em relação à creatina (Cr) foram mensurados nas regiões frontais ventro-mediais, nos núcleos caudados e lenticulados e nos tálamos, de ambos os hemisférios. Testes estatísticos compararam os perfis metabólicos em todas estas regiões nos pacientes e controles e correlacionaram a severidade dos sintomas com as alterações metabólicas.

Resultados: Comparados com os controles, os pacientes com TDAH apresentaram uma significativa redução da razão do pico mI/Cr em córtex frontal ventro-medial (CFVM) à direita ($p=0,005$) e no núcleo caudado esquerdo (NCE) ($p=0,030$) e um aumento da razão NAA/Cr no CPFVM à esquerda ($p=0,034$). Além disto, os pacientes com o subtipo combinado (TDAH-C) diferiram daqueles com TDAH-D e controles nas razões mI/Cr no CFVM direito ($p=0,004$), Glx/Cr no núcleo lentiforme esquerdo ($p=0,046$) e Co/Cr no tálamo

esquerdo ($p=0,030$). Estas alterações foram todas indicativas de uma maior disfunção nos indivíduos com TDAH-C. Por fim, a severidade dos sintomas correlacionou-se com as alterações metabólicas nas mesmas estruturas analisadas.

Conclusão: Pacientes com TDAH, especialmente o subtipo combinado, apresentam alterações metabólicas definidas em distintos níveis anatômicos nos circuitos fronto-tálamo-estriatais que os diferencia dos outros pacientes com a forma desatenta e também de indivíduos-controle. Estes achados sugerem que alterações metabólicas específicas nestas estruturas podem constituir-se em marcadores biológicos do subtipo combinado de TDAH.

Palavras-chave: ressonância magnética espectroscópica; TDA/H; co-morbididades; neuroimagem; lobos frontais; tálamos e estriatos; estudo transversal.

ABSTRACT

Rationale: Two relevant issues have been at stake in recent research related to attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD), namely, whether there are biological markers for this disorder and also whether the ‘combined’ and ‘inattentive’ ADHD subtypes represent distinct entities. Previous neuroimaging studies in ADHD have preliminarily shown structural, functional, and metabolic abnormalities in selected structures of the fronto-thalamo-striatal circuits, although in a small number of patients and without providing a differentiation between the clinical ADHD subtypes.

Objectives: The present study 1) analyzed the metabolic profile of selected structures of the fronto-thalamo-striatal circuits through ^1H magnetic resonance spectroscopy (MRS) in ADHD patients and normal controls; 2) compared the MRS profile of these structures in patients with the inattentive and combined ADHD subtypes; and 3) correlated ADHD symptom severity with the MRS-identified metabolic abnormalities.

Patients and methods: Twenty ADHD patients (10 with the inattentive and 10 with the combined subtypes) and 12 control subjects underwent psychiatric evaluations, structured interviews with validated scales for diagnosis and determination of symptom severity, and also an imaging evaluation with MRS. Ratios between N-Acetyl-Aspartate (NAA), mio-Inositol (mI), Choline (Cho), and Glutamate + Glutamine (Glx) in relation to Creatine (Cre) were measured in the ventromedial frontal regions, caudate nuclei and thalami in both hemispheres. Statistical tests compared the metabolic profiles in all these regions in both patients and controls and also correlated symptom severity with the metabolic abnormalities.

Results: Compared with control subjects, ADHD patients had a significant reduction in the mI/ Cre ratio in the ventromedial frontal region in the right ($p=0,005$) and in the caudate nucleus of the left hemisphere ($p=0,030$). In addition, there was an increase in the NAA/Cre ratio in the left ventromedial frontal structures ($p=0,034$). Furthermore, patients with the “combined” ADHD subtype differed from those with the “inattentive” subtype and the controls in the mI/Cre ratio in the right ventromedial frontal cortex ($p=0,004$), the Glx/ Cre ratio in the left lentiform nucleus ($p=0,046$), and in the Co/Cre ratio in the left thalamus ($p=0,030$). All these alterations were in the direction of a more severe dysfunction in those patients with the “combined” ADHD subtype. Finally, symptom severity correlated with the metabolic alterations in the same structures.

Conclusions: ADHD patients, particularly those with the “combined” subtype, do present distinct metabolic alterations at several anatomic levels of the fronto-thalamo-striatal circuits. These metabolic changes differentiate these patients from those with the “innatentive” ADHD subtype and from the controls, and likely constitute biological markers of the “combined” ADHD subtype.

Keywords: Attention Deficit / Hyperactivity Disorder; Comorbidities; Magnetic Resonance Spectroscopy; Frontal Lobe; Thalamus; Striatal; Cross-Sectional Studies

LISTA DE ABREVIATURAS

¹ H ERM	Espectroscopia por Ressonância Magnética
atmx	Atomoxetina
CDI	Centro de Diagnóstico por Imagem
chemical shif axis	Eixo Horizontal de Frequência
Co/Cr	Colina na relação com creatina
Co	Colina
Corpo Estriatal	Núcleos Caudado e Núcleos Lentiforme
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
CPFOF	Córtex Pré-Frontal Órbita-Frontal
Cr	Creatina
CFVM	Córtex Frontal Ventro-Medial
D ₂	Dopamina
DFP	Detecção do Falso Falso
DP	Desvio Padrão
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
GABA	<i>Ácido Gama-Amino-Butírico</i>
GB	Gânglios da Base
Gli	Glutamina
Glu/Cr	Glutamato na relação com Creatina
Glu	Glutamato
Glx/Cr	(Glutamato, Glutamina e o GABA) na relação com Creatina
Glx	Glutamato, Glutamina e o GABA

HC	Hipocampo
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
K-SADS-E	Schedule for Affetive Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, WISC III: Vocabulário da Escala de Inteligência Wechler-Terceira Edição
L	lactato
LFD	Lobo Frontal Direito
LFE	Lobo Frontal Esquerdo
MFD	Metilfenidato
mI	Mioinositol
mI/Cr	Mioinositol na relação com Creatina
NAA/Co	N-Acetilaspártato por Colina
NAA/ (Co+ Cr)	N-Acetilaspártato na relação com (Colina + Creatina)
NAA/Cr	N-Acetilaspártato na relação com Creatina
NAA	N-Acetilaspártato
NB	Núcleos da Base
NCD	Núcleo Caudado Direito
NCE	Núcleo Caudado Esquerdo
NLE	Núcleo Lenticular Direito
NLE	Núcleo Lenticular Esquerdo
<i>p</i>	Significância Estatística
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
Ppm	“partes por milhão”
QI	Questão de Inferência
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
SDE	Síndrome de Disfunção Executiva
SNC	Sistema Nervoso Central

SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
SPEM	Standardizing Parametrical Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TD	Tálamo Direito
TE	Tálamo Esquerdo
TC	Tomografia Computadorizada
TDAH	Transtorno Déficit de Atenção/Hiperatividade
TDAH-C	TDAH combinado com hiperatividade/impulsividade
TDAH-D	TDAH com predomínio de desatenção
TOD	Transtorno Opositivo-Desafiador
TUSP	Transtorno de Uso de Substâncias Psicoativas
Voxel	Elemento de volume
Washout	Tempo para a eliminação de um fármaco
WM	<i>Working Memory</i> ou Transtorno na Memória de Trabalho

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos à ^1H ERM no TDAH – NAA/Cr (N-acetilaspártato/creatina) parte 1	40
Tabela 2 - Estudos à ^1H ERM no TDAH – parte 2 – Glx (Glutamato/Glutamina/GABA)	45
Tabela 3 - Características da Amostra- TDAH	60
Tabela 4 - Caracterização da Amostra - Subtipos de TDAH	61
Tabela 5 - Comparação dos Perfis Metabólicos à ^1H ERM das Regiões CFVM Nos Pacientes com TDAH e Controles	62
Tabela 6. - Comparação dos Perfis Metabólicos à ^1H ERM das Regiões NB nos Pacientes com TDAH e Controles	64
Tabela 7 - Comparação dos Perfis Metabólicos à ^1H ERM das Regiões Talâmicas nos Pacientes com TDAH e Controles	66
Tabela 8 -Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM das regiões CFVM nos pacientes com TDAH-D, TDAH -C e controles.....	68
Tabela 9 - Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM das regiões NB nos pacientes com TDAH-D, TDAH-C e controles	69
Tabela 10 - Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM das regiões talâmicas nos pacientes com TDAH-D, TDAH - C e controles.....	70
Tabela 11 - Correlações significativas entre severidade dos sintomas de TDAH pelas escalas K –SADS e SNAP-IV com alterações metabólicas em distintas estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos metabólitos na espectroscopia por ressonância magnética.	36
Figura 2: Fluxograma da participação dos pacientes e controles no estudo	54
Figura 3 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do CFVMD à direita de indivíduo controle.....	62
Figura 4 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do CFVMD à direita de paciente com TDAH.....	63
Figura 5 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM de gânglios da base à direita de indivíduo controle.	64
Figura 6 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM de gânglios da base à direita de paciente com TDAH.	65
Figura 7 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à direita de indivíduo controle.....	66
Figura 8 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à direita de paciente com TDAH.....	67

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM RELAÇÃO AO TDAH	21
2.1.1 A importância da atenção.....	21
2.1.2 Subtipos de TDAH	22
2.1.3 Relação entre gênero e subtipos de TDAH.....	24
2.2 CO-MORBIDADES PSIQUIÁTRICAS NO TDAH.....	25
2.2.1 Razões para a ocorrência elevada de co-morbidades	25
2.2.2 TDAH & transtorno de conduta.....	25
2.2.3 TDAH & transtorno opositivo-desafiador (TOD).....	26
2.2.5 TDAH & transtorno do humor.....	28
2.2.6 TDAH & transtornos de aprendizado	29
2.3 HIPÓTESES COGNITIVO-EMOCIONAIS PARA EXPLICAR O TDAH	29
2.3.1 Disfunção executiva	30
2.3.2 Insensibilidade às recompensas futuras	31
2.4 NEUROBIOLOGIA DO TDAH.....	32
2.4.1 Aspectos neuroquímicos	32
2.4.2 Estudos de neuroimagem no TDAH.....	33
2.4.3 Imagem estrutural por ressonância magnética no TDAH.....	34
2.4.4 Imagem funcional por ressonância magnética no TDAH.....	34
2.4.5 Imagem metabólica: espectroscopia protônica por ressonância magnética (¹ H-MR)	
.....	35
2.4.6 Espectroscopia protônica por ressonância magnética (1H-MR) no TDAH	38
2.4.6.1 O significado clínico da mensuração dos metabólitos individuais por ¹ H-ERM. 39	
2.4.6.1.1 N-Acetilaspártato.....	39
2.4.6.1.2 Creatina	40
2.4.6.1.3 Colina	41
2.4.6.1.4 Metabólitos glutamatérgicos (Glx= glutamato + glutamina + GABA)	42
2.4.6.1.5 Mio-inositol (mI)	45
2.4.7 Ressonância magnética espectroscópica (¹ H ERM) no estudo dos subtipos de TDAH.....	46
2.4.8 O emprego da ¹ H-MRI na avaliação do tratamento farmacológico do TDAH.....	48
2.4.9 Sumário clínico dos estudos à ¹ H-MR no TDAH	49
2.4.10 Vantagens e limitações metodológicas da ¹ H ERM.....	50
3 OBJETIVOS.....	51

3.1 OBJETIVO GERAL.....	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	52
4.2 TAMANHO AMOSTRAL.....	52
4.3 SUJEITOS E AMOSTRA	52
4.3.1 Caracterização e recrutamento da amostra	52
4.3.2 Pacientes com TDAH	54
4.3.2.1 Critérios de inclusão	54
4.3.2.2 Critérios de exclusão.....	55
4.3.3 Processo diagnóstico e identificação estruturada de subtipos de TDAH e co-morbidades.....	55
4.3.3 Controles normais.....	55
4.3.3.1 Critérios de inclusão	55
4.3.3.2 Critérios de exclusão dos controles	56
4.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	56
4.4.1 Instrumentos.....	56
4.4.2 Espectroscopia por ressonância magnética (¹ H ERM).....	56
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	Erro! Indicador não definido.
5 ANÁLISE DOS DADOS	59
6 RESULTADOS	60
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	60
6.2 COMPARAÇÕES DO PERFIL METABÓLICO ENTRE OS PACIENTES COM TDAH COMO UM TODO E OS CONTROLES.....	61
6.2.1 Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM das regiões corticais frontais ventromediais nos pacientes com TDAH e controles	61
6.2.2 Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM nos núcleos caudado e lenticulado nos pacientes com TDAH E controles	63
6.2.3 Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM nos tálamos nos pacientes com TDAH e controles.	65
6.3 COMPARAÇÕES DO PERFIL METABÓLICO ENTRE OS PACIENTES COM CADA SUBTIPO DE TDAH ENTRE SI E COM OS CONTROLES.....	67
6.3.1 Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM das regiões corticais frontais ventromediais nos pacientes com TDAH-D, TDAH - C e controles.....	67
6.3.2 Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM nos núcleos caudado e lenticulado nos pacientes COM TDAH-D, TDAH - C e controles	68

6.3.3 Comparação dos perfis metabólicos à ¹ H ERM nos tálamos nos pacientes com TDAH-D, TDAH - C e controles.....	70
6.4 CORRELAÇÃO ENTRE SEVERIDADE DOS SINTOMAS DE TDAH E PERFIS METABÓLICOS NOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO ESTRIATAIS.	71
7 DISCUSSÃO	72
7.1 PERFIS METABÓLICOS DE DIVERSAS ESTRUTURAS DOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS DIFERENCIARAM PACIENTES COM TDAH E CONTROLES: UMA VISÃO ANÁTOMO-QUÍMICA	72
7.2 PERFIS METABÓLICOS DE ESTRUTURAS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS DIFERENCIARAM PACIENTES COM OS SUBTIPOS DESATENÇÃO E COMBINADO DE TDAH E CONTROLES.....	76
7.3 AS CORRELAÇÕES ENCONTRADAS ENTRE A SEVERIDADE DOS SINTOMAS E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS FORNECEM UM SUPORTE INDEPENDENTE AOS RESULTADOS ENCONTRADOS NOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS	77
8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO	79
9 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	80
10 CONCLUSÃO	81
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
12 ANEXOS	96

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é uma condição de início na infância, geralmente persistindo ao longo da vida, caracterizando-se por graus variáveis de desatenção, hiperatividade e impulsividade (Wilens et al., 2004). Diferentes estudos epidemiológicos mostram que entre 3 e 6% das crianças em idade escolar apresentam TDAH (Brown, 2000; Faraone et al., 2003; Rohde et al., 1999; Schmitz, 2005; Wilens et al., 2002), sendo que os sintomas persistem até a idade adulta em aproximadamente 60% dos indivíduos (Barkley, 1998; Manuzza et al., 2003; Wilens et al., 2004). Dessa forma, estima-se que a prevalência do transtorno na população adulta varie de 2,5 a 4,5% (Kessler et al., 2005; Kooij et al., 2005).

Segundo os critérios do DSM-IV, são reconhecidos três subtipos de TDAH: a) desatento (TDAH-D), b) hiperativo-impulsivo (TDAH-HI) e c) combinado (TDAH-C) (APA, 1994). A forma desatenta é a mais prevalente em amostras comunitárias. A forma combinada (TDAH-C) é a mais prevalente em amostras clínicas, representando entre 50 e 75% de todos os casos (Woo & Rey, 2005) apresentando-se, geralmente, com sintomas mais abrangentes (Wilens et al., 2002) e associando-se a altas taxas de co-morbidades psiquiátricas, condutas delinquentes e comportamento agressivo (Sun et al., 2005). Além disso, pacientes com o subtipo combinado apresentam pior desempenho em provas de função executiva, correlacionando-se com maiores dificuldades quanto à organização, planejamento e monitoramento do comportamento (Capdevila-Brophy et al., 2005).

A validade biológica da divisão do TDAH nos subtipos descritos acima tem sido objeto de estudos epidemiológicos, neuropsicológicos e de neuroimagem (Barkley et al., 1992; Grevet et al., 2006; Hesslinger et al., 2001; Larsson et al., 2006; McBurnett et al., 1999; Schmitz et al., 2002 e 2005; Sun et al., 2004; Wolraich et al., 1996). Alguns autores (Capdevila-Brophy et al., 2005; Barkley, 1998) chegam a sugerir que os subtipos: desatento (TDAH-D) e combinado (TDAH-C) sejam classificados como entidades nosologicamente distintas. A própria classificação dos TDAH, no que se refere aos seus subtipos, também tem sido controversa quando o tema é abordado etiologicamente. No aprofundamento dessa questão, Castellanos & Tannock (2002) propuseram, recentemente, um constructo que permite desenvolver uma teoria baseada em endofenótipos do TDAH. Por endofenótipos se compreendem os traços quantitativos herdados que indexam a propensão de um indivíduo para o desenvolvimento de uma determinada enfermidade. Com isso, as categorias

diagnósticas ficam mais diretamente relacionadas à sua etiologia do que o tradicional modelo dicotômico empregado na atualidade. Esse constructo propõe três modalidades ou subtipos de TDAH: uma anormalidade específica no sistema de gratificação cerebral que predispõe a um gradiente de baixa tolerância à espera, um déficit no processamento do manejo do tempo e um déficit na memória de trabalho.

As causas do TDAH ainda não estão esclarecidas, mas tanto fatores genéticos quanto os ambientais estão implicados (Larsson et al., 2006). A maioria dos trabalhos científicos sobre TDAH encontra evidências de que se trata de um distúrbio neurobiológico. Esses estudos podem ser reunidos em dois grandes grupos: um que aponta para o déficit funcional de certos neurotransmissores e para o comprometimento genético, e outro que enfatiza o déficit funcional do lobo frontal, mais precisamente do córtex pré-frontal e suas conexões com o tálamo e os núcleos da base. A maioria dos estudos de neuroimagem colocam as ROIs nessas áreas, não avaliando por exemplo córtex parietal superior (Castellanos, 2002; Szobot et al., 2003) que tem clara relação com o processo de atenção seletiva (engage and disengage do estímulo).

Os estudos envolvendo o comprometimento genético no TDAH baseiam-se, principalmente, nas investigações de agregação familiar (Biederman et al., 1993; Meyer et al., 2004; Schmitz et al., 2002; Schachar et al., 2005).

Para autores como Barkley (1998), esses estudos genéticos tornam-se relevantes quando se constata que de 10 a 35% dos familiares em primeiro grau estão mais propensos a apresentar esse transtorno, sendo que, para os irmãos, esse risco é de aproximadamente 32%. Os estudos envolvendo gêmeos monozigóticos demonstram que estes são mais freqüentemente concordantes para desatenção e hiperatividade do que os gêmeos dizigóticos (Denckla, 2000; Hudziak, 2000; Wilens et al., 2002).

Além dos dados epidemiológicos, diversos estudos correlacionam o TDAH a alterações genéticas, principalmente através de estudos de polimorfismos em DRD4, DRD5 e SLC6A3 que codificam os receptores D4 e D5 e o transportador de dopamina (Thapar et al., 2005), neurotransmissor envolvido nas conexões das vias fronto-estriatais (Wilens et al., 2002; Bysmaster et al., 2002; Vaidya, 1998). Schmitz (2005), em seu estudo desenvolvido em uma população brasileira para identificar genética familiar, encontrou associação positiva entre o ADRA2A e o subtipo TDAH-D. Recentemente, passou-se a valorizar o uso/abuso de álcool e/ou do fumo durante a gestação como sendo um fator importante no desenvolvimento de TDAH (Schmitz, 2005). Vários outros fatores perinatais também podem ser apontados

como favorecendo a ocorrência do TDAH, todavia o peso maior (na ordem de 60% a 80%) sempre é concedido à transmissão genética (Toft, 1999).

A busca desse maior entendimento do TDAH tem sido impulsionada pelo desenvolvimento e pela aplicação de distintos métodos de neuroimagem que permitem analisar anatômica e funcionalmente o cérebro desses pacientes. Entre estes, destacam-se os estudos por volumetria de regiões corticais e subcorticais por ressonância magnética (Casey et al., 1997; Castellanos et al., 2001, 2002; Kates et al., 2002; Plessen et al., 2006), a aplicação de paradigmas atencionais e executivos em estudos por ressonância magnética funcional (Adler et al., 2005; Rubia et al., 2000; Teicher et al., 2000; Vaidya et al., 1998) e, por fim, a análise metabólica de regiões cerebrais específicas através de espectroscopia por ressonância magnética (Carrey et al., 2002, 2003; Castillo et al., 1998, e 2002; Courvoisie et al., 2004; Fayed & Modrego, 2005; Hesslinger et al., 2001; Jin et al., 2001; MacMaster et al., 2003; Moore et al., 2006; Sun et al., 2005; Yeo et al., 2003). Os estudos metabólicos empregando a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) constituem-se em um método não invasivo que permite a detecção *in vivo* de alterações neuroquímicas ao longo de circuitos neuroanatômicos específicos. A aplicação desse método a pacientes com TDAH será aprofundada nesta tese.

Uma outra perspectiva da visão neurobiológica no TDAH é o estudo de funções cognitivas pertinentes às esferas da atenção, do controle de impulsos, do planejamento e da antecipação de conseqüências. Uma série de autores tem explorado esse universo cognitivo com distintos testes de funções executivas (Barkley, 1998; Courvoisie et al., 2004; Denckla et al., 2000; Heaton et al., 2005; Hughes et al., 1998; Klorman et al., 1999; Lawrence et al., 2004; López-Campo et al., 2005; Lunn, 2001). Entre esses testes, alguns são considerados como possivelmente mais específicos para avaliar as alterações em indivíduos com TDAH e outros ainda são pouco explorados. Em síntese, a idéia subjacente a essa tese é buscar compreender as relações entre alterações neurobiológicas e as distintas apresentações do TDAH. Uma extensa revisão da literatura mostra que estudos desse tipo ainda estão em fase inicial e, assim, fui estimulado a avançar no conhecimento das relações entre alterações metabólicas e apresentação clínico-cognitiva de pacientes com TDAH, particularmente no que se refere às diferentes apresentações de seus subtipos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM RELAÇÃO AO TDAH

2.1.1 A importância da atenção

A relevância das funções atencionais decorre da inescapável limitação da mente humana para processar, simultaneamente, todos os estímulos que recebe do ambiente e do meio interno. Para um funcionamento psíquico adequado, são necessários processos capazes de selecionar, filtrar e organizar os estímulos conforme a sua relevância. Dessa forma, operacionalmente, o termo *atenção* refere-se à função cognitiva que permite ao indivíduo concentrar-se em alguns estímulos sensoriais ou idéias, enquanto afasta da consciência outros estímulos inevitavelmente presentes, porém irrelevantes para as prioridades do momento e, assim, perturbadores. Naturalmente os mecanismos atencionais interagem com processos senso-perceptivos e de memória, permitindo um monitoramento da relevância dos estímulos. Esse processo seletivo é visto por alguns autores (Cohen et al., 2006) como a ligação entre processos atencionais e a própria definição de consciência.

Alterações em processos atencionais parecem estar no cerne da fenomenologia do TDAH, junto com uma redução da atividade inibitória exercida pelos lobos frontais através de suas conexões com outras estruturas cerebrais (Barkley, 1998). Este duo – dificuldades atencionais/alterações inibitórias – deverá permear a visão de TDAH abordada nos diferentes estudos que integram esta tese.

Diversos autores têm buscado estabelecer a validade e a importância da desatenção como constructo fundamental em pacientes com TDAH (Brown, 2000; Jansen et al., 1997), muito embora a maioria dos indivíduos – especialmente crianças – com TDAH apresente também um número significativo de sintomas relacionados à hiperatividade e à impulsividade (Barkley, 1997; Capdevilla-Brophy et al., 2005). A importância de uma maior compreensão do fenômeno desatencional no TDAH também decorre do fato de que, ao longo da vida desses pacientes, ainda que hiperatividade e a impulsividade demonstrem uma tendência à diminuição (Biederman et al., 2000; Larsson et al., 2006), as alterações da atenção persistem, levando a uma série de impactos negativos (Biederman et al., 1993; Mannuzza et al., 2003; Spencer et al., 1995; Willens, Faraone & Biederman, 2004).

Como qualquer função cognitiva, a *atenção* pode ser dividida em diversos subcomponentes. Uma síntese prática desses subcomponentes foi recentemente aplicada por Ratey (2002) a indivíduos com TDAH, ao colocar que sua desatenção deve ser entendida como (i) uma dificuldade de reagir aos estímulos relevantes do meio e/ou (ii) de sustentar o foco da consciência nesses estímulos, visando atingir um determinado objetivo. A isto se soma (iii) uma limitação para filtrar estímulos simultâneos irrelevantes e também (iv) uma reduzida flexibilidade para atentar a novos estímulos significativos. Essa síntese poderia ser complementada pelas observações de Brown (2000) de que esses pacientes freqüentemente têm dificuldades para investir o esforço e a energia requeridos pelo tempo necessário para concluir uma atividade.

Uma certa confusão diagnóstica pode decorrer do fato de que a capacidade atencional de qualquer pessoa está intimamente ligada ao grau de relevância, de novidade e de prazer desencadeados pelos estímulos (Jensen et al., 1997; Koziol et al., 1995). Assim, pacientes com TDAH freqüentemente conseguem se concentrar muito bem em atividades excitantes e prazerosas, ao passo que têm extremas dificuldades para concentração em tarefas que exijam esforço intelectual sustentado, sem recompensa imediata. Alguns autores têm notado a tendência de pacientes com TDAH de, constantemente, buscarem novidades e atividades intrinsecamente recompensadoras e prazerosas enquanto tendem a procrastinar o engajamento e a conclusão de tarefas pouco excitantes (Jensen et al., 1997; Plessen et al., 2006).

2.1.2 Subtipos de TDAH

Interessantemente, desde tentativas mais antigas de sistematizar os critérios diagnósticos do TDAH (Anexo 1), esteve claro que os autores reconheciam a presença de distintos subtipos clínicos (DSM – III, APA, 1980; e DSM III-R, APA, 1987). Atualmente, o DSM-IV (APA, 1994) identifica três subtipos: (i) um com predomínio de sintomas de dificuldades atencionais (TDAH-D), (ii) um com predomínio de sintomas de hiperatividade – impulsividade (TDAH-HI) e uma forma combinada, em que tanto sintomas de desatenção quanto de hiperatividade–impulsividade estão presentes de forma significativa (TDAH-C) (APA, 1994).

Como a sintomatologia refletida no DSM-IV tem um reconhecido viés para os quadros clínicos na infância e na puberdade (Larsson et al., 2006; McGough & Barkley,

2004), o diagnóstico dos subtipos do TDAH nem sempre é automaticamente refletido no quadro clínico de pacientes adultos. Muitas vezes, a ‘roupagem’ dos sintomas do TDAH no adulto pode ser confundida com outras entidades psiquiátricas, especialmente quando condições co-mórbidas estão presentes. No entanto, existem suficientes características na história clínica que permitem uma hipótese robusta de TDAH no adulto, incluindo os seus subtipos (MacBurnett et al., 1999; McGough et al., 2004; Wilens, Faraone & Biederman, 2004).

A anamnese aponta para sintomas que estão presentes na fase infantil do transtorno e que persistem ao longo da vida, como inquietude, distractibilidade fácil, desatenção, desconcentração, impulsividade e impaciência. Além disso, esses pacientes que são, muitas vezes desorganizados, com dificuldades em planejar a sua vida, apresentando recorrentes falhas acadêmicas e profissionais, como também dificuldades nos relacionamentos interpessoais. Mudanças de emprego, gravidezes indesejadas e problemas com a lei podem também ocorrer (Wilens, Faraone SV & Biederman, 2004).

Segundo autores como Wilens e colegas (2002) e MacBurnett (1999), a forma combinada (TDAH-C) é a mais comum, representando por volta de 50% dos casos e apresenta-se com uma gama mais ampla de sintomas, muitas vezes, disruptivos. Já o subtipo TDAH-D possivelmente tenha uma frequência menor (aproximadamente 30-40% dos casos) e costuma acompanhar-se de menos co-morbididades (Wolraich et al., 1996).

Estas alterações cognitivas e comportamentais verificáveis em indivíduos com TDAH costumam estar presente, com uma maior ou menor intensidade, tanto naqueles com TDAH-D quanto nos com TDAH-C. Entretanto, pelo fato de o perfil de co-morbididades ser distinto (Hechtman, 2000; Wolraich et al., 1996) e também de existir a possibilidade de as estratégias de tratamento poderem ser diferenciadas, seria interessante o desenvolvimento de marcadores biológicos dos subtipos e suas expressões clínicas que, também, diferem entre si (Barkley et al., 1992; Brown, 2000; Larsson et al., 2006; MacBurnett et al., 1999).

Alguns autores têm realizado estudos nesse sentido, como é o caso de Capdevila-Brophy e colaboradores (2005) que, através do emprego do teste de Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) e do teste Kaufman-ABC-movimentos de mãos, encontraram diferenças estatisticamente significantes, conferindo um diferente fenótipo neuropsicológico de função executiva entre os subtipos. Nesse estudo, o subtipo TDAH-C mostrou um menor rendimento nas provas de funções executivas, medidas pelo WCST, com maior número total de erros e com resultados abaixo do desatento.

Esses achados de diferenças entre os subtipos são apoiados pelo estudo de Larsson e colaboradores (2006), que encontraram uma importante influência genética ao longo do desenvolvimento dos indivíduos do subtipo combinado, que os diferencia etiologicamente do subtipo desatento, caracterizando-os como transtornos distintos entre si. No entanto, até o momento, não existe nenhum teste neuropsicológico específico que permita diferenciar os subtipos (Barkley, 1998; Capdevilla-Brophy et al., 2005; Grodzinsky & Barkley, 1999).

Em consideração a essas diferenças entre os subtipos, Barkley (1997) sugere que se compreenda o subtipo TDAH-D como sendo a expressão de uma falha na velocidade do processamento de informações e na seleção da atenção. Por outro lado, o subtipo TDAH-C, provavelmente represente uma persistente falha na busca de objetivo, decorrente de incapacidade inibitória e conseqüente disfunção executiva.

2.1.3 Relação entre gênero e subtipos de TDAH

Ao longo dos anos, resultados divergentes foram sendo obtidos no que toca à prevalência de TDAH em termos de gênero. Alguns autores apontaram para uma relação de quatro meninos para cada menina no subtipo TDAH-HI e dois meninos para uma menina no subtipo TDAH-D (Wolraich et al., 1996), diferença esta que se reduzia para 1,5:1 numa amostragem de adultos (Biederman et al., 2005; Scahill & Schwab-Stone, 2000; Wilens et al., 2002). Mais recentemente, o estudo realizado por Biederman e colaboradores (2005), com meninos e meninas entre 6 e 17 anos de idade, e o desenvolvido pelo grupo de Larsson (2006) não encontraram efeito de gênero, nem em termos de prevalência de diagnóstico nem quanto às co-morbidades.

Os autores discutem a possibilidade de que as aparentes diferenças na prevalência entre os gêneros em outras séries se devam ao fato de que alterações exteriorizantes de comportamento se correlacionam com uma maior busca de diagnóstico e de tratamento. Nesse contexto, as meninas tendem a ser subdiagnosticadas por apresentarem menos problemas comportamentais e, com isto, chamarem menos a atenção para seus sintomas desatencionais. Quando se trata de um paciente adulto que busca o tratamento, constituindo uma amostra auto-referida e com menos sintomas exteriorizantes, a prevalência tende a ser similar entre os gêneros.

Um outro dado epidemiológico significativo foi obtido por Faraone e colaboradores (1991) em estudo que mostrou que familiares de *meninas* com TDAH apresentavam um *risco*

maior de ter não apenas o mesmo diagnóstico, como também co-morbidades como transtorno anti-social, depressão maior e transtorno de ansiedade quando comparados com familiares de meninos com TDAH.

2.2 CO-MORBIDADES PSIQUIÁTRICAS NO TDAH

2.2.1 Razões para a ocorrência elevada de co-morbidades

A relevância das co-morbidades do TDAH deve-se, acima de tudo, à sua alta prevalência, estando presentes entre 30 e 70% dos pacientes (Scahill et al., 1999; Wilens et al., 2002; Jensen et al., 2001; Biederman et al., 1993). Um argumento que chegou a ser considerado para essa alta prevalência foi de que as condições co-mórbidas responderiam pelos sintomas do TDAH, constituindo-se, portanto, em um viés da investigação epidemiológica. Esse argumento foi derrubado por Biederman e colaboradores (1993) ao mostrarem que os transtornos cognitivos observados em crianças e adultos com TDAH são causados pela síndrome do TDAH em si e não por condições co-mórbidas.

Segundo esses autores, crianças e adultos com TDAH que apresentam uma co-morbidade psiquiátrica como transtorno de humor, de ansiedade ou de conduta, possuem o número dos sintomas requeridos para o segundo transtorno, além daqueles necessários para o diagnóstico de TDAH. No entanto, o diagnóstico da presença de co-morbidades em adultos com TDAH pode representar um valor preditivo clínico quanto à resposta ao tratamento com psicoestimulantes: (i) baixa taxa de co-morbidade está associada a pacientes mais responsivos a esse tipo de tratamento e (ii) altas taxas de condições co-mórbidas a uma menor responsividade a essa modalidade terapêutica (Hechtman, 2000).

2.2.2 TDAH & transtorno de conduta

O transtorno de conduta é a co-morbidade mais estudada entre os pacientes com TDAH, podendo estar presente entre 30 e 40% dos pacientes com TDAH, tanto na infância, quanto na idade adulta (Biederman et al., 1993; Brown, 2000; Wolraich et al., 1996; Vilens, Biederman & Spencer, 2002). A expressão *transtorno de conduta*, segundo o DSM-IV (APA,

1994) (anexo 2), pode ser classificada sob dois distintos transtornos comportamentais disruptivos: (i) transtorno opositivo-desafiador (TOD) e (ii) transtorno de conduta (TC); por se situarem dentro de um *spectrum*, existe a possibilidade de que alguns sintomas estejam presentes em ambos transtornos.

TOD e TC podem compartilhar de sintomas do tipo agressividade, tendência a ser vingativo, colocar a culpa no outro, intimidar os colegas e conflitar com autoridades. Talvez isto esteja na base dos achados clínicos e epidemiológicos que atestam que cerca de 90% dos pacientes com TC também apresentam TOD, além da possibilidade de ocorrer uma progressão do TOD para TC com o aumento da idade (Newcorn, & Halperin, 2000). Esse transtorno caracteriza-se por uma freqüente violação dos direitos básicos dos outros ou de regras sociais importantes que podem incluir ameaças ou intimidações, lutas corporais, utilização de armas, crueldade com pessoas ou com animais, roubos, etc (DSM-IV-APA, 1994). Para configurar o diagnóstico, o transtorno deve causar significativos prejuízos sócio-acadêmico-profissionais. Alguns autores também englobam o transtorno de uso de substâncias psicoativas dentro do transtorno de conduta (Brown, 2000).

Em um estudo desenvolvido por Biederman e colaboradores (1999) envolvendo 84 adultos com TDAH, foi detectada uma alta prevalência de transtorno de conduta (20%), de transtorno de personalidade anti-social (12%) e de abuso de drogas (20%), quando comparados a adultos sem esse diagnóstico que apresentavam escores mais baixos: transtorno de conduta (4%), transtorno de personalidade anti-social (3%) e abuso de drogas (6%).

Estudos prospectivos têm demonstrado que, além do TDAH em si ser fator de risco para o envolvimento com abuso de drogas quando ocorrem co-morbidades do tipo TC ou transtorno bipolar (caracterizado por grave transtorno no humor, irritabilidade e mudanças rápidas no humor), existe um envolvimento mais intenso com drogas, maior morbidade e resultados mais pobres frente ao tratamento oferecido (Wilens et al., 2000).

2.2.3 TDAH & transtorno opositivo-desafiador (TOD)

O transtorno opositivo-desafiador pode ser uma condição co-mórbida em cerca de 60% dos casos de TDAH (Barkley, 1998). Caracteriza-se por um padrão de comportamento hostil, vingativo, negativista e desafiador em relação a autoridades, falhar compromissos com adultos, culpar os outros, intimidar os colegas e apresentar pequenas violações às regras da sociedade, que deveriam ser cumpridas por alguém da sua faixa etária. Também podem

apresentar impaciência com os demais, além de uma tendência a ressentimentos. Esta sintomatologia deve perdurar por, pelo menos, seis meses, segundo os critérios da DSM-IV (APA, 1994) (anexo 3). Essas são as crianças – em geral meninos – com TDAH que tendem a ser mais estigmatizados socialmente pelo comportamento altamente ‘desagradável’.

A presença de TOD em co-morbidade com o TDAH acarreta freqüentemente um transtorno na relação mãe-bebê e está associada a estresse materno e conflitos maritais (Barkley, 1998). Crianças com TDAH do subtipo combinado são mais propensas a apresentarem TOD em co-morbidade; no entanto, em um estudo desenvolvido por Klorman e colaboradores (1999) não foi detectado alterações nos escores dos testes que mediam função executiva no grupo formado por TDAH+TOD em relação aos controles.

2.2.4 TDAH & transtorno de uso de substâncias psicoativas

A associação entre o TDAH e o transtorno de uso de substâncias psicoativas (TUSP) (anexo 4) acomete entre 9 a 40% dos casos estudados, tanto na adolescência quanto na idade adulta (Biederman et al., 1997). Uma das discussões pertinentes relaciona-se a essa alta prevalência do TDAH entre os pacientes com problemas decorrentes do abuso do álcool e outras substâncias. Alguns autores encontraram o TDAH como sendo, por si só, um fator de risco para o abuso ou dependência de drogas na adolescência (Biederman et al., 1999; Wilens et al., 2002; Wallauer, 1996).

Em um estudo desenvolvido por Carrol e colegas (1993) envolvendo uma amostra clínica referida de 298 pacientes com dependência à cocaína, 35% desses apresentavam o TDAH em co-morbidade. Em um estudo prospectivo recente, Biederman & Faraone (2004) estudaram os riscos para o abuso de substâncias, levando em conta os subtipos de TDAH e o gênero. Surpreendentemente, esses autores detectaram que havia um maior risco de desenvolver TUSP em meninas, em que predomina a forma TDAH-D, que em meninos, em que predomina o subtipo TDAH-C.

Esses achados de Biederman & Faraone (2004) remetem à necessidade da busca de outros fatores envolvidos no TUSP freqüentes entre os portadores de TDAH que vão além dos componentes hiperatividade/impulsividade. Baseado nesses resultados, o transtorno atencional (TDAH-D), isoladamente, pode ser um fator de risco para o uso de drogas. Um outro possível nexos causal em relação ao subtipo TDAH-D talvez resida na alta taxa de co-morbidade com transtornos afetivos apresentados por essa população. Também permanece dúvida se um dos fatores de risco independente para o uso abusivo de substâncias não seria, na verdade, atribuído ao transtorno de conduta (TC), freqüentemente co-mórbido com o

TDAH (Szobot et al., 2006), que, aparentemente, está muito mais presente em indivíduos TDAH-C do que TDAH-D (Brown, 2000).

A elevada prevalência de casos co-mórbidos de TUSP entre os TDAH impõe a necessidade de estudos, buscando estabelecer um padrão de intervenção precoce. Essa hipótese é reforçada por um estudo de Biederman e colaboradores (1997) em que esses autores concluíram, através de um acompanhamento de pacientes com TDAH por quatro anos, que essa patologia representava um fator de risco para o uso abusivo de drogas e maior número de recaídas nos casos de TUSP, indicando um pior prognóstico. Em um estudo posterior, Biederman e colegas (1999) sugerem que a farmacoterapia para o TDAH com metilfenidato teria um efeito protetor contra futuro envolvimento com drogas na adolescência e na vida adulta.

2.2.5 TDAH & transtorno do humor

Transtornos do humor são co-morbidades prevalentes nos pacientes com THDA, especialmente o transtorno de humor bipolar (TAB) (anexo 5) e o transtorno distímico (anexo 6). O transtorno de humor bipolar pode estar presente, em condição comórbida, em cerca de 57% dos adolescentes com TDAH (Moore et al., 2006) ainda que seja raramente diagnosticado. Uma das razões para o subdiagnóstico de TAB em TDAH pode ser a superposição de seus sintomas, incluindo déficit atencionais, distratibilidade, hiperatividade e impulsividade; fazer o seu diagnóstico diferencial é crucial, uma vez que os fármacos empregados no tratamento do TDAH (principalmente os psicoestimulantes) tendem a piorar o transtorno afetivo bipolar (Adler et al., 2005). Por outro lado, os fármacos empregados no controle do TAB (lítio e anticonvulsivantes) tendem a piorar o TDAH (Moore et al., 2000, e 2006).

A Distímia é freqüentemente encontrada em adolescentes e adultos jovens portadores de TDAH, caracterizando-se por uma ‘depressão crônica’, com início insidioso (anexo 6). Diferente do TAB, seu tratamento não antagoniza com o do TDAH, ainda que também compartilhe com esse último alguns sintomas: dificuldades atencionais e problemas com performance acadêmica. Em crianças e adolescentes distímicos, o humor pode ser irritável, além de apetite diminuído ou hiperfagia, insônia ou hipersonia, pouca energia ou fadiga, reduzida auto-estima e concentração; dificuldades nas tomadas de decisão também devem estar presentes para configurar o diagnóstico.

2.2.6 TDAH & transtornos de aprendizado

Os transtornos de aprendizagem também são freqüentemente co-mórbidos com TDAH e representou a principal co-morbidade no estudo prospectivo multicêntrico em crianças, desenvolvido por Jensen e colegas (2001).

Os transtornos da aprendizagem (anexo 7) também são muito prevalentes em indivíduos com TDAH, afetando até 25% dos pacientes podendo cursar com dislexia, disgrafia, discalculia ou uma associação destes (Klorman et al., 1999), sendo que freqüentemente são causas de dificuldades acadêmicas e sócio-ocupacionais de indivíduos com TDAH (Tannock & Brown, 2000).

2.3 HIPÓTESES COGNITIVO-EMOCIONAIS PARA EXPLICAR O TDAH

O maior interesse no TDAH, nos últimos tempos, tem levado à formulação de hipóteses sobre os mecanismos de alteração cognitiva e de controle emocional que expliquem as diversas manifestações clínicas da doença. Presentemente, duas hipóteses, não necessariamente excludentes, têm dominado o pensamento sobre os mecanismos cognitivo-emocionais do TDAH e, de uma certa forma, representam endofenótipos distintos. A hipótese formulada há mais tempo é de que o TDAH tem como base uma *disfunção executiva*, ou seja, uma *alteração* de estruturas e circuitos centrados nas regiões pré-frontais que comandam a nossa capacidade de tomar atitudes e decisões dirigidas a metas específicas, buscando obter os melhores resultados para o indivíduo em algum ponto do futuro. A outra hipótese – ou, segundo alguns autores (Castellanos & Tannock, 2002), o segundo endofenótipo – propõe que o TDAH teria como base anormalidades no sistema cerebral de recompensas, caracterizado por uma baixa tolerância à espera, com dificuldade em aguardar para obter gratificações. Ou seja, esses indivíduos teriam uma tendência a atitudes impulsivas para obterem recompensas imediatas e uma reduzida capacidade para manter a atenção focada, sem interferências, pela dificuldade em se motivar para atividades em que não há uma recompensa imediata à vista (como estudar, por exemplo).

Essa segunda hipótese sugeriria que as anormalidades de maturação e desenvolvimento cerebral em pacientes com TDAH estariam centradas em estruturas e

circuitos subcorticais que sinalizam a perspectiva e a identificação de recompensas, imediatas e futuras. Interessantemente, circuitos anatômicos conectam as regiões corticais (pré-frontais) mais significativas para as funções executivas com estruturas subcorticais (núcleos da base) cruciais para o sistema cerebral de recompensas. Essas conexões, de uma certa forma, promovem uma aproximação “anatômica” das duas hipóteses e serão detidamente estudadas neste projeto.

2.3.1 Disfunção executiva

As funções executivas englobam diversos processos associados à geração de respostas que organizam o comportamento, visando a atingir objetivos definidos no futuro. De uma forma prática, as funções executivas traçam uma ‘rota de comportamentos’ objetivando levar o indivíduo a um ponto almejado no futuro. Ao longo dessa ‘rota’, uma série de decisões deverá ser tomada e uma série de impulsos terá de ser inibida para que o indivíduo permaneça na ‘rota’ planejada e chegue ao destino final com sucesso.

Portanto, as funções executivas envolvem a intenção, seleção, inibição, facilitação e monitoramento de comportamentos, permitindo processos cognitivos mais complexos, tais como o planejamento, a resolução de problemas e a tomada de decisões. O controle executivo é fortemente dependente das ações dos circuitos pré-frontais e suas conexões subcorticais. Esses circuitos permitem a manutenção da atenção seletiva ao reduzirem a probabilidade de respostas a estímulos não-alvo (inibição) e ao aumentarem a probabilidade de respostas a alvos (acentuação).

Além disso, o controle executivo depende da capacidade de mudar, com eficiência, de uma alternativa de respostas para outra, de acordo com a alteração das demandas ambientais, através de um constante papel de monitoramento do ambiente e da performance do indivíduo (Yudofsky & Hales, 2006). Como a manutenção de uma ‘rota’ depende da idéia clara do ponto aonde se quer chegar, é importante entender que os substratos anatômicos pré-frontais que comandam as funções executivas, não por acaso, são os mesmos em que concebemos as representações de futuro. É somente através da representação de cenários futuros hipotéticos (consequências das decisões) que podemos eleger qual cenário será o mais adaptativo, selecioná-lo (decidir por ele) e traçar uma ‘rota’ para atingí-lo no futuro.

A concepção do TDAH como uma forma de disfunção executiva leva em conta o fato de que os sintomas cardinais expressam dificuldades de atentar para objetivos e

consequências no futuro. A dificuldade com a representação de cenários futuros, segundo essa hipótese, seria responsável pelas dificuldades de se motivar para alcançar metas futuras, ativar-se para tarefas, sustentar a atenção, inibir comportamentos impulsivos, aprender com os erros (problemas com o monitoramento), corrigir a ‘rota’ e, com isto, atingir objetivos.

2.3.2 Insensibilidade às recompensas futuras

A hipótese que concebe o TDAH como uma alteração no sistema cerebral de recompensas necessita uma certa elaboração. Esse sistema, segundo visões mais modernas, serve à função de promover, incentivar o indivíduo a explorar o ambiente em busca de novidades e da satisfação de necessidades instintivas, assim como sinaliza a obtenção de recompensas no ambiente. Uma perspectiva evolucionista implica o entendimento de que o sistema de recompensas futuras teve de se adaptar ao contexto social humano, ampliando o leque de experiências recompensadoras, especialmente na dimensão temporal – presente imediato e futuro mais distante. Ou seja, o sistema de recompensas, funcionando adequadamente, identifica a perspectiva de obtenção de recompensas tanto em termos imediatos (atendendo às necessidades instintivas) quanto em termos futuros (atendendo às necessidades do contexto social).

Nesse último aspecto, a recompensa pode e deve ser vista também como ausência de punição. Assim, a hipótese que admite alterações no sistema cerebral de recompensas no TDAH deve ser elaborada como propondo que esses indivíduos apresentem um desequilíbrio nesse sistema, privilegiando a busca de recompensas imediatas e mostrando, de uma certa forma, insensibilidade a recompensas futuras. Naturalmente, essa dificuldade de sinalizar a perspectiva de recompensas futuras aproxima essa hipótese daquela da disfunção executiva que justamente se baseia na dificuldade de indivíduos com TDAH formarem cenários futuros e elaborarem ou manterem uma ‘rota comportamental’ para atingi-los.

De qualquer forma, essa hipótese de desequilíbrio no sistema cerebral de recompensas, privilegiando as imediatas em detrimento das futuras, explica alguns comportamentos paradoxais de muitos desses indivíduos. Um deles é que as dificuldades atencionais não são absolutas, mas reguladas pelo grau de emoção ou de prazer (Koziol, 1995) que uma atividade desperta no sujeito, mesmo tratando-se daqueles pacientes com intensa sintomatologia desatencional.

Aplicado à clínica da infância e da adolescência, isto explica o fato de os pais de pacientes com TDAH referirem-se aos mesmos como sendo, paradoxalmente, hiperconcentrados em tarefas excitantes. Por exemplo, passam horas jogando vídeos eletrônicos, sem se distraírem ou cometerem erros por perda da concentração. Isto explicaria a natural tendência de pacientes com TDAH de, constantemente, buscarem novidades e atividades intrinsecamente recompensadoras e prazerosas (Plessen et al., 2006).

Ao mesmo tempo, por apresentarem um limiar de excitabilidade elevado, esses indivíduos tendem a evitar envolvimento com atividades rotineiras, tais como tarefas escolares que requeiram esforço mental sustentado e que não estejam revestidas de emoção ou prazer. Provavelmente, a procrastinação, decorrente da relutância em desenvolver atividades pouco excitantes, esteja relacionada a isto.

2.4 NEUROBIOLOGIA DO TDAH

2.4.1 Aspectos neuroquímicos

Um conjunto de evidências obtidas com experimentos em modelos animais, associados a estudos de biologia molecular em humanos e complementados pelo entendimento dos mecanismos de ação dos fármacos eficazes para o tratamento dos sintomas do TDAH, em especial do metilfenidato, sugerem fortemente a alteração de mecanismos dopaminérgicos (Spencer et al., 2006; Volkow et al., 1997) e noradrenérgicos na base neuroquímica do TDAH (Kratovichil et al., 2002; Pliszka et al., 1996). Para os estudos que serão apresentados aqui, torna-se importante mencionar que circuitos dopaminérgicos parecem ser um denominador comum neuroquímico entre a organização das funções executivas e do sistema de recompensas, através de vias mesoestriatais, mesolímbicas e mesocorticais.

Naturalmente, proposições como esta devem ser entendidas como simplificações de um sistema altamente complexo, que envolve interações entre distintos neurotransmissores e neuromoduladores para a codificação química do comportamento. Entretanto, as evidências disponíveis permitem propor que os circuitos dopaminérgicos ocupem um papel importante na gênese dos sintomas do TDAH (Klein et al., 2004; Spencer et al., 1995; Volkow et al., 1997, 1998).

Além disso, sabe-se hoje que circuitos noradrenérgicos estão ligados a uma função de ativação difusa de estruturas corticais e subcorticais (Kratochvil et al., 2002; Pliszka et al., 1996). Em outras palavras, um dos conceitos hoje predominante é que as vias noradrenérgicas originadas no locus ceruleus fornecem um ‘background químico’ e, dessa maneira, modulam a ação de outros neurotransmissores específicos, como a dopamina. Outros estudos desenvolvidos recentemente (Castellanos, 2002; Szobot et al., 2003) demonstram que, além do córtex pré-frontal, o parietal demonstra clara relação com o processo de atenção seletiva (envolvimento e desligamento de estímulos).

Assim, a concepção neuroquímica mais atualizada sugere que o TDAH associe-se a disfunções na neurotransmissão dopaminérgica, seja por alterações diretas em circuitos dopaminérgicos, seja de forma indireta por alterações na interação entre as neurotransmissões dopaminérgica e noradrenérgica ao longo dos circuitos fronto-tálamo-estriatais. Esses circuitos serão o principal objeto de estudo no conjunto de experimentos a ser apresentado aqui.

2.4.2 Estudos de neuroimagem no TDAH

A busca de um maior entendimento do TDAH também tem sido impulsionada pelo desenvolvimento e pela aplicação de distintos métodos de neuroimagem que permitem analisar anatômica e funcionalmente o cérebro desses pacientes. Entre esses, destacam-se os estudos por volumetria de regiões corticais e subcorticais, através de ressonância magnética (Casey et al., 1997; Castellanos et al., 2001, 2002; Kates et al., 2002; Plessen et al., 2006), a aplicação de paradigmas atencionais e executivos em estudos por ressonância magnética funcional (Adler et al., 2005; Rubia et al., 2000; Teicher et al., 2000) e, por fim, a análise metabólica de regiões cerebrais específicas através de espectroscopia por ressonância magnética (Abbott & Bustillo J, 2006; Carrey et al., 2002, 2003; Castillo et al., 1998, e 2002; Courvoisier et al., 2004; Fayed & Modrego, 2005; Hesslinger et al., 2001; Jin et al., 2001; MacMaster et al., 2003; Moore et al., 2006; Sun et al., 2005; Yeo et al., 2003).

2.4.3 Imagem estrutural por ressonância magnética no TDAH

Estudos que utilizaram técnicas especiais de neuroimagem têm contribuído para reforçar o comprometimento do lobo frontal e de suas conexões com estruturas subcorticais estriatais (núcleo caudado e putamen) e o tálamo. Mais precisamente, evidenciaram-se anomalias estruturais, como a assimetria do córtex pré-frontal, o que implica esclarecer que, normalmente, o direito é ligeiramente maior que o esquerdo e, nesses pacientes, haveria uma redução do córtex pré-frontal direito (Barkley, 1997). Também existiria uma redução de cerca de 5% do volume cerebral nos sujeitos com TDAH quando comparados com os do grupo de controle (Castellanos et al., 2001).

Uma série de estudos, empregando a ressonância magnética estrutural no TDAH, mostra alterações volumétricas em regiões fronto-estriato-palidais, quando comparadas a controles saudáveis (Barkley, 1998; Weight et al., 1998; Brown, 2000; Szobot, et al., 2001; Castellanos et al., 2001; Brandão et al., 2002). Essas diferenças morfométricas, que não estavam associadas à exposição a drogas estimulantes no passado ou no presente, foram estatisticamente significativas quando correlacionadas com a severidade do TDAH. Tomados em conjunto, os resultados desses estudos sugerem uma alteração no desenvolvimento das regiões fronto-estriatais, a base estrutural do TDAH.

2.4.4 Imagem funcional por ressonância magnética no TDAH

Estudos por ressonância magnética funcional (MRf) têm sido aplicados no contexto de pesquisa clínica em adultos com TDAH. Esses estudos têm-se servido de paradigmas cognitivos, simulando a necessidade de tomada de decisões e de controle de impulsos, e mostrado que indivíduos com TDAH ativam circuitos neurais distintos daqueles utilizados por indivíduos controles para a realização das mesmas tarefas (Bush et al., 2005; Rubia et al., 2000, 2005). Essas alterações funcionais sugerem uma forma de plasticidade, desencadeada pela postulada alteração de desenvolvimento da circuitária fronto-estriatal no TDAH.

2.4.5 Imagem metabólica: espectroscopia protônica por ressonância magnética ($^1\text{H-MR}$)

A espectroscopia protônica por ressonância magnética ($^1\text{H-MR}$) é um método diagnóstico que permite a avaliação metabólica qualitativa e quantitativa de regiões cerebrais consideradas de interesse. Muitos núcleos atômicos têm a propriedade conhecida como ‘momento magnético’ e podem ser utilizados para a realização da espectroscopia (Novotny et al, 1998): o núcleo do próton (^1H), do carbono (^{13}C), do fósforo (^{31}P), do sódio (^{23}Na) e do nitrogênio (^{15}N). Por diversas razões, a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) tem se mostrado promissora em pesquisas sobre a neurotransmissão, principalmente glutamatérgica, nos circuitos fronto-estriatais. Entre outros aspectos, a ERM permite que se aprofundem as investigações sobre a influência de componentes biológicos na etiologia de doenças neuropsiquiátricas como o TDAH.

Os estudos mais recentes passaram a empregar a espectrometria por ressonância magnética protônica de hidrogênio ($^1\text{H ERM}$). Trata-se de um método seguro, não invasivo, não envolvendo radiação ionizante, podendo ser usado, inclusive, em pacientes pediátricos (Silva, 2004).

O emprego da $^1\text{H ERM}$ tem três vantagens fundamentais: 1) a abundância dos prótons em forma natural, que evita a necessidade da utilização de substâncias radioativas; 2) o fato de poder ser efetuada na maioria das máquinas de ressonância magnética utilizadas para a avaliação clínica de pacientes, sem a necessidade de modificações significativas no *hardware*; 3) o de ser altamente sensível devido ao grande limite giromagnético dos prótons naturais (Castillo et al., 2002).

As técnicas de ressonância magnética baseiam-se no princípio de que os átomos, que em estado normal giram com *spins* de forma randômica, alinham-se sob a ação de um campo magnético. Se a esses núcleos assim alinhados for aplicado um pulso de radio-freqüência, eles passam a absorvê-los e emitem uma quantidade de energia, cuja freqüência de ressonância depende das próprias características do núcleo e do campo magnético.

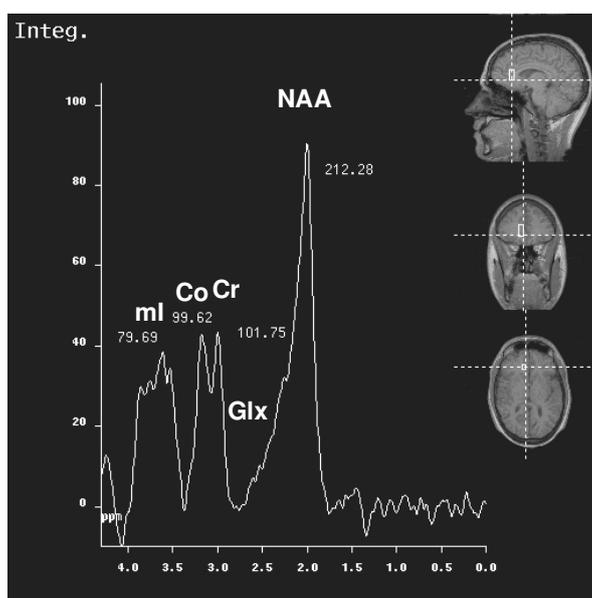
Quando o cérebro é submetido a um campo magnético ao qual uma freqüência de rádio é superimposta, seus tecidos emitem freqüências diferentes por terem constituição físico-química distintas (Arcuri, et al., 2001). Por outro lado, os núcleos de alguns isótopos do hidrogênio, do fósforo, do carbono e de alguns outros elementos têm propriedades quânticas que os fazem se comportar de uma maneira análoga aos ímãs comuns.

Assim, ao se criar um campo magnético com a freqüência de H, recebe-se um sinal que representa principalmente a água na qual a concentração do H é de 110 M. É esse sinal

que se emprega para a aquisição de imagens clínicas convencionais da ressonância (RMI). Já em estudos bioquímicos, utiliza-se outra fonte da potência enorme da ressonância: a espectroscopia (^1H ERM). O que torna isso possível é o fato de que cada composto químico detectado no cérebro humano tem uma distribuição diferente de frequência e, pelas variações locais, obtém-se essa informação (Mason et al., 2001; Provencher, 1993).

A RMI e ^1H ERM são métodos que usam os mesmos princípios físicos, mas diferem na forma com que os dados são processados e apresentados. Na ^1H -MRI, em vez de imagens, obtemos gráficos de amplitude x frequência em “partes por milhão” (ppm) que separam e identificam os metabólitos cerebrais invisíveis à RMI. Esses metabólitos aparecem no espectro porque (i) possuem prótons de hidrogênio, (ii) estão a uma concentração $\geq 0,5$ mmol/l e (iii) ressonam em diferentes frequências ao longo do “chemical shift axis” (eixo horizontal de frequência).

No gráfico (Figura 1), a posição desses metabólitos é identificada no eixo horizontal em “partes por milhão” (ppm) e sua concentração é indicada pela altura do pico ou, mais precisamente, pela área da curva. Ainda que não seja importante o processamento de imagens (como ocorre na ressonância magnética por imagens-RMI), é necessário um *hardware* e um *software*, específicos para visualizarem-se os espectros, calcular-se a frequência de ‘*chemical shifts*’ e para medirem-se as áreas sob os picos metabólicos (Castillo et al., 2002).



N-acetyl-aspartato (NAA) ; *creatina(Cr)* ; *colina (Co)* (glutamato, glutamina e o GABA) Glx; mio-inositol (ml).

Figura 1 - Distribuição dos metabólitos na espectroscopia por ressonância magnética.

Um fator importante é o tipo de *'eco'* que irá ser empregado na aquisição das espectroscopias, o qual pode ser subdividido em *eco longo* (acima de 35 ms), que serve para aquisição de concentrações absolutas dos metabólitos N-acetil-aspartato (NAA), creatina (Cr) e colina (Co), ou *eco curto* (menor do que 35 ms), necessário para a aquisição das concentrações de glutamato, glutamina, e ácido gama-amino- butírico (GABA) (Stanley, 2000).

2.4.6 Espectroscopia prótonica por ressonância magnética ($^1\text{H-MR}$) no TDAH

Os primeiros estudos empregando a espectroscopia por ressonância magnética na pesquisa das bases neuroquímicas do TDAH valiam-se do *eco longo* (Castillo et al., 1998; Hendren et al., 2000). Porém, em um estudo de Provencher (1993), já havia o registro de que o *eco curto*, em oposição ao *eco longo*, seria o mais adequado, uma vez que permitia uma melhor resolução de alguns metabólitos, assim como o emprego de multi-voxels (mensurações metabólicas em regiões cerebrais mais amplas). De fato, nos últimos cinco anos, em diversos estudos em pacientes com TDAH, empregando a espectroscopia por RM, tem prevalecido o *eco curto* (Hesslinger et al., 2001; Elst et al., 2001; Carrey et al., 2002 e 2003; MacMaster et al., 2003).

Dessa forma, com o uso de *eco curto* em estudos espectroscópicos, também tem sido possível mensurar as concentrações de metabólitos como o mio-inositol (mI) e o Glx (metabólito composto pela soma dos picos do glutamato, glutamina e GABA), importantes no estudo metabólico das vias glutamatérgicas, especialmente no contexto do TDAH. O *eco curto*, no entanto, tem a desvantagem de necessitar de um tempo mais longo de exame. Isto se torna um fator desfavorável para o paciente, que deverá ficar imóvel durante o tempo do exame. Provavelmente, esse fator será superado com o emprego de máquinas com capacidades superiores às atualmente empregadas, uma vez que permitem a aquisição em um tempo menor, como ocorreu em recente estudo de Théberge e colegas (2004) quando utilizaram um aparelho de ressonância magnética de 4,0 tesla.

Estudos em pacientes com TDAH têm mostrado alterações metabólicas em distintas áreas do cérebro quando comparados com indivíduos controle. Uma série de autores (Castillo et al., 1998; Yeo et al., 2003; Brandão & Domingues, 2004) relata que tais alterações são mais evidentes no lobo frontal direito. Outros (Jin et al., 2001; O'Doheity et al., 2004; Sun et al., 2005; Toft et al., 1999) encontraram alterações no estriado (núcleos da base), na mesma linha que os achados de MacMaster e colaboradores (2003), de Carrey e colegas (2002, 2003) e de Hesslinger e companheiros (2001), que registraram alterações espectroscópicas na circuitária estriato-frontal.

No TDAH, Jin e colaboradores (2001) atribuem importância a alterações (aumento) da colina (conferir 2.4.6.1.3) no estriado (hiperatividade colinérgica estriatal), uma vez que desregulam o sistema neurotransmissor dopaminérgico. Esses autores também encontraram alteração da razão NAA/Cr (conferir 2.4.6.1.1) em regiões estriatais, reforçando a importância destas regiões na sintomatologia do TDAH.

Já o estudo de Fayed & Modrego (2005) mostrou aumento da razão NAA/Cr no centro semioval (substância branca) de pacientes com TDAH em relação aos controles normais. Contrastando com estes achados, Yeo e colegas (2003) não encontraram alterações metabólicas à ^1H ERM, quando compararam indivíduos com TDAH a controles saudáveis.

Uma visão geral dos estudos por ERM no TDAH é que não existe um consenso sobre alterações em metabólitos do glutamato (Glx/Cr), aumento ou diminuição de NAA, assim como das relações entre os demais metabólitos (Co/Cr, mI/Cr) nas vias fronto-estriatais de pacientes com TDAH. Uma provável explicação se deve ao pequeno tamanho amostral destes estudos, aliado ao fato de utilizarem diferentes metabólitos, ora em mensuração absoluta, ora em sua relação com creatina, além do fato de estudarem áreas cerebrais diferentes.

2.4.6.1 O significado clínico da mensuração dos metabólitos individuais por ^1H -ERM

2.4.6.1.1 N-Acetilaspártato

Na ^1H ERM, o maior pico do espectro vem do N-acetil aspártato (NAA), que se situa em 2,0 ppm. O NAA está presente, primariamente, em neurônios glutamatérgicos e está ausente na maioria das células gliais; sua mensuração, geralmente precisa, reflete o estado funcional somente dos neurônios em regiões de interesse e tem sido relacionada com as alterações das funções cognitivas superiores (Jin et al., 2001; Hesslinger et al., 2001; Mason et al., 2001; Elst, 2001; Yeo et al., 2006). Possivelmente, o NAA esteja diretamente envolvido no metabolismo energético neuronal, através da via do ciclo do ácido cítrico. Essa hipótese, segundo Muffetti e cols., (2006), é baseada nas seguintes constatações: (i) o NAA é sintetizado pelo aspartato N-acetiltransferase na mitocôndria neuronal, (ii) inibição da respiração mitocondrial resulta na simultânea diminuição da produção de NAA e, (iii) os níveis de NAA estriatal de ratos diminuíam, significativamente, após o animal ter sido tratado com uma toxina mitocondrial.

Ao contrário do que ocorre em outras doenças psiquiátricas, os pacientes com TDAH podem apresentar taxas elevadas de NAA/Cr no córtex pré-frontal, quando comparados a controles normais pareados para idade e sexo (Castillo et al., 1998; Curvoisier et al., 2004; e Brandão & Domingues, 2004). Por outro lado, nos núcleos estriatais de pacientes com TDAH, as razões do NAA/Cr encontram-se bilateralmente diminuídas, enquanto a Co/Cr mostra-se

elevada nos gânglios da base, à direita (Jin et al., 2001). É importante mencionar que a concentração de NAA está diminuída em vários tipos de comprometimento cerebral, incluindo acidentes vasculares cerebrais e tumores (Moffett et al., 2006; Yudofsky & Hales 2006), sendo que o seu real papel no sistema nervoso central, ainda não está totalmente elucidado (Tabela 1).

Tabela 1 - Estudos à ^1H ERM no TDAH – NAA/Cr (N-acetilaspártato/creatina) parte 1

Autor	Metabólitos	Estruturas	TDAH	Controles	Média/idade
JIN et al., 2001	NAA/Cr ↓	NLD e NLE	12	10	13
Castillo et al., 1998	NAA ↑ ; Glu↑; Co/Cr↑	LF	7	6	9
Yeo et al., 2003	NAA↓	CPF DL	23	24	Idade escolar
Hesslinger et al., 2001	NAA ↓	CPF DL (TDAH-H)	5	5	27
Sun et al., 2005	NAA/Cr ↓	NLB (TDAH-C)	20	10	10-14
Harte et al., 2005	NAA ↑ pós-haloperidol	Estriado de ratos	43 fêmeas	21	-
Fayed & Modrego, 2005	NAA/Cr ↑	Centrum Semioval esquerdo	8	12	9

N-acetil aspártato (NAA); colina (Co); creatina (Cr); LF (lobo frontal); TDAH (transtorno por déficit de atenção-hiperatividade); GP (globo pálido); CPF DL (córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo), NLE (núcleo lentiforme esquerdo).

2.4.6.1.2 Creatina

A creatina (Cr), cujo pico situa-se entre 3.03 ppm e 3.94 ppm do espectro, é um metabólito estável e assim se constitui em um bom parâmetro para a realização da comparação com outros metabólitos. A Cr desempenha um papel importante na manutenção dos sistemas neuronais dependentes de energia, além de ser utilizada como reserva dos fosfatos de alta energia (Castillo et al., 2002). O pico de Cr nos lobos frontais está significativamente mais baixo nos pacientes com TDAH ($p < 0,05$), com uma diferença de cerca de 20% em relação aos controles, sendo que, segundo Courvoisier e colaboradores (2004), isto não influi na relação Glu/Cr, que se apresenta elevada nestes pacientes (conferir 2.4.6.1.4).

2.4.6.1.3 Colina

A colina (Co), cujo pico situa-se a 3,22 ppm, tem sua maior concentração na substância branca. Trata-se de um nutriente absorvido na alimentação, precursor da acetilcolina e da fosfatidilcolina, o qual se encontra aumentado durante a maturação neurológica e em diversas patologias mentais que têm por base alterações da membrana plasmática (Auer et al., 2001). A síntese da acetilcolina ocorre somente nos neurônios colinérgicos, ainda que todas as demais células utilizem a colina para sintetizarem a fosfatidilcolina, um importante componente da membrana celular (Pozo & Martinot-Luyo, 2001). A colina é um constituinte do metabolismo fosfolipídico da membrana celular, marcador de *turnover* da membrana, podendo refletir uma proliferação celular (Brandão & Domingues, 2002). A sua concentração mensurada pela espectroscopia está aumentada quando há degradação da membrana celular (Ando et al., 2002), desmielinização, ou quando ocorre um transtorno do metabolismo dos fosfolipídios (Fugimoto et al., 1996).

O pico da colina mensurada à ^1H ERM é composto por colina livre, fosfocolina e glicerofosfocolina e seu metabolismo também envolve a atividade intraneuronal, interferindo nos mecanismos de segundos mensageiros e neurotransmissores (Moore et al., 2000; Brandão & Domingues, 2002; Malhi et al., 2002). Modificações no pico da colina podem indicar alteração dos níveis de ácidos graxos essenciais (Auer et al., 2001). Aumentos do sinal da colina, segundo Théberge e colaboradores (2004), podem ser também causados pelo aumento da atividade glutamatérgica, alterando o metabolismo da membrana. Essa atividade glutamatérgica costuma estar elevada em pacientes com TDAH.

Castillo e colaboradores (1998) mostraram que pacientes com TDAH podem apresentar taxas elevadas de NAA/Cr, Glu/Cr e Co/Cr no lobo frontal esquerdo ($p=0,001$) e no direito ($p=0,05$) quando comparados a controles pareados para idade; atribuem essas taxas à elevação do pico de Cr ($p=0,05$) no grupo controle em relação aos indivíduos com TDAH. Além disso, a relação Co/Cr pode estar elevada também no estriado de pacientes com TDAH, sugerindo um aumento da atividade nestas vias (Brandão & Domingues, 2002; Jin et al., 2001). Esses últimos autores sugerem que a elevação da colina no estriado de pacientes com TDAH pode ter relação com o equilíbrio entre o sistema de neurotransmissão dopaminérgica e o sistema colinérgico, resultando em aumento da atividade colinérgica nestas vias estriatais. Desta maneira, o aumento da razão Co/Cr nesses pacientes, pode ser visto como um marcador de disfunção neural.

2.4.6.1.4 Metabólitos glutamatérgicos (*Glx*= glutamato + glutamina + GABA)

O pico *Glx* é formado pela soma dos picos do glutamato, glutamina e GABA, localizando-se entre 2.1 y 2.5 ppm (Curvoisie et al., 2004). O glutamato é um dos principais neurotransmissores excitatórios, principalmente nas vias córtico-estriatais aferentes para os gânglios da base. Como discutido anteriormente, essas conexões podem estar alteradas no TDAH.

Existem vários tipos de receptores glutamatérgicos, podendo ser subdivididos naqueles que controlam diretamente os canais iônicos (receptores ionotrópicos) e os que controlam os canais indiretamente, através de segundos mensageiros (receptores metabotrópicos). Os receptores ionotrópicos do glutamato, por sua vez, subdividem-se em NMDA e não-NMDA (Cooper et al.,1996). Os aminoácidos glutamato (Glu) e ácido gama-aminobutírico (GABA) servem como neurotransmissores na maioria das sinapses do sistema nervoso central (SNC). Destes, somente o GABA ocorre exclusivamente naqueles neurônios, que o usam como neurotransmissor.

Por sua vez, segundo Yudofsky & Hales (2006), as células gliais (astrócitos) desempenham um papel importante na reciclagem e conservação do glutamato e do GABA, através da sua recaptação sináptica, convertendo-os em glutamina pela ação da glutamina sintetase e, assim, retornando-os ao neurônio pré-sináptico para nova conversão, por ação da glutaminase, em glutamato no citoplasma. Segundo Todd & Botteron (2001), este é o denominado ciclo glutamato-glutamina. Além disso, o glutamato também pode se converter em aspartato, por uma segunda via (Kapczinski et al., 2004).

A função protetiva da glia deve-se ao fato de estas células limitarem os níveis sinápticos do glutamato que, em excesso, torna-se neurotóxico. Fatores significantes em sua regulação são: (i) a estimulação glicocorticóide da expressão genética e (i) a absoluta necessidade de que o astrócito e o neurônio estejam em justaposição. O agente responsável por essa comunicação intercelular não foi identificado, mas provavelmente seja o AMP cíclico. Uma vez que a fonte preferencial de energia no funcionamento cerebral é a glicose, os astrócitos são essenciais no seu transporte através da membrana celular, retirando-a da circulação sanguínea.

Dentro das células gliais, a glicólise transforma glicose em lactose e, nesse processo, fornece energia para o transporte de neurotransmissores e de íons através da membrana plasmática. Nesta transferência de energia, é estimulada a captação de neurotransmissores

como o glutamato e o GABA. Segundo Kandel (2000), as altas concentrações intracelulares de Ca^{2+} podem ativar proteases dependentes do cálcio, produzindo radicais livres que são tóxicos para as células.

Uma possível explicação para a ação glutamatérgica no TDAH é dada por Todd & Botteron (2001), que relacionaram o TDAH a uma possível síndrome de déficit energético. Neste processo, a dopamina e a noradrenalina podem influenciar o metabolismo energético cerebral, através do envolvimento de vias (*pathways*) celulares e moleculares. A conseqüente diminuição da produção dessas catecolaminas, que costuma estar presente nos pacientes com TDAH, resultaria, portanto, em uma diminuição do metabolismo energético neuronal intermediado pelos astrócitos.

Nesse contexto, a disfunção do córtex pré-frontal no TDAH dever-se-ia à diminuição energética intermediada pela atividade processual do astrócito, interferindo na regulação dos níveis de glicogênio. Dessa maneira, podemos unificar a ação da dopamina e da noradrenalina com a ação e, a importância do glutamato/glutamina na regulação dos níveis de glicogênio promovido pelos astrócitos e as conseqüentes produções energéticas, que se encontraria alterada nessa circuitária dopaminérgica/noradrenérgica fronto-estriatal.

Presentemente, é difícil mensurar os níveis de glicogênese cerebral regional, por constituírem sinais muito pequenos à ERM de 1,5 tesla. Esse problema, provavelmente, será resolvido com o emprego de magnetos de 4,0 até 10 tesla (Todd & Botteron, 2001).

Processos neuroquímicos glutamatérgicos também estão envolvidos na plasticidade sináptica, assim como nos modelos celulares de aprendizado e memória, através da ativação de receptores NMDA em córtex pré-frontal. Dessa forma, alterações de receptores NMDA nos circuitos pré-frontais, em crianças com TDAH, poderiam relacionar-se à impulsividade, à hiperatividade e à desatenção (Lehohia et al., 2004).

Devido à importância desses neurotransmissores, os trabalhos mais recentes, envolvendo espectroscopia das vias fronto-estriatais, apontam, principalmente, para as mensurações de Glx/Cr como sendo as mais sensíveis para avaliação de vias dopaminérgicas que estão intimamente relacionadas à atividade glutamatérgica no TDAH. Isso se deve à sua ação indireta sobre a liberação de neurotransmissores importantes como a dopamina e a serotonina (MacCMaster et al., 2003; Courvoisie et al., 2004; Carrey et al., 2002, 2003).

Nessa relação Glx/Cr, segundo Brandão e colegas (2002), a glutamina pode aumentar em cerca de 2,5 vezes nos lobos frontais de pacientes com TDAH, em comparação a controles saudáveis, devido à conversão do GABA em glutamina. Isso faz com que a relação de Glx/Cr

esteja aumentada nos pacientes com TDAH, pois a creatina permanece estável nestes casos, e o componente que se eleva é o Glx.

Esse aumento da glutamina adquire uma relevância clínica devido ao fato de ser um aminoácido excitatório que, em níveis elevados, pode causar dano cerebral. A sua elevação é um achado preliminar que sugere alteração da atividade metabólica em córtex pré-frontal de pacientes com TDAH, ocorrendo predominantemente no *lobo frontal direito*.

Outros autores como MacMaster e colaboradores (2003), Carrey e colegas (2002, 2003) e Courvoisie e colaboradores (2004), também têm encontrado as mensurações do Glx *mais elevadas em áreas fronto-estriatais* de pacientes com TDAH em relação às dos controles normais.

Corroborando a relevância da medida do Glx, MacMaster e colaboradores (2003) encontraram esse marcador significativamente mais alto no córtex pré-frontal direito de pacientes com TDAH. No estriado esquerdo, o Glx/Cr demonstrou uma tendência a um aumento significativo nos indivíduos com TDAH.

Quando esses autores empregaram as relações NAA/Cr e Co/Cr, essa diferença não foi detectada, o que sugere ser o Glx a medida mais sensível para o estudo das alterações metabólicas nos circuitos fronto-estriatais de pacientes com TDAH. Dessa forma, alterações na relação Glx/Cr seriam consistentes com as anormalidades encontradas no TDAH, uma vez que refletem a atividade glutamatérgica nas vias fronto-estriatais que se projetam do córtex pré-frontal para os gânglios da base, áreas intimamente associadas com a formação dos sintomas.

Além disso, em um estudo de pacientes com TDAH livres de medicação, Carrey e colaboradores (2002) mostraram que, após o uso de metilfenidato, foi detectada uma significativa diminuição de 56,1% na relação Glx/Cr, no estriado esquerdo. Infere-se, através desse resultado, que as taxas originais de Glx/Cr estavam elevadas. Ampliando a amostra para quatorze crianças, esses mesmos autores (Carrey et al., 2003) mostraram que, após treze semanas sob o efeito de metilfenidato, a ^1H ERM mostrou uma redução da relação Glx/Cre de 35% no estriado, sem que houvesse mudanças nos demais metabólitos (NAA/Cr; Co/Cr).

Ainda como exploração de atividade glutamatérgica, Courvoisie e colegas (2004) examinaram oito crianças em idade escolar e oito controles encontrando um aumento de Glu/glutamina-GABA/Cr no lobo frontal direito daquelas com TDAH em relação aos controles. Esses autores correlacionam tais alterações com as da memória e aprendizado, observadas nos testes neuropsicológicos a que essas crianças foram submetidas.

Provavelmente, o aumento do Glx nas crianças com TDAH foi às custas do aumento do glutamato não convertido em GABA. (Ver tabela 2)

Tabela 2 - Estudos à ^1H ERM no TDAH – parte 2 – Glx (Glutamato/Glutamina/GABA)

Autor	Metabólitos	Estruturas	TDAH	Controles	Média/ idade
MacMaster, et al., 2003	Glx/Cr ↑	CPFD	9	9	7 – 16
Courvoisie et al., 2004	GLX ↑ NAA/Cr ↑ mI/Cr ↓	LFD e LFD LFB	8	8	8,93
Carrey et al., 2002	Glu/Cr ↓	Estriado	4	-	8,5
Carrey et al., 2003	Glu/Cr ↓	Estriado	14	-	7-13
Moore et al., 2006	GLX/Cr ↑ mI/Cr ↓ Glx/mI ↑	CCA	15	8	6-13

Glx (glutamato+glutamina+GABA); NAA/Cr (N-acetilaspártato/creatina); CPF D (córtex pré-frontal direito); LFD (lobo frontal direito); CPFD (córtex pré-frontal direito); CCA (córtex cingulado anterior).

2.4.6.1.5 Mio-inositol (mI)

O pico do mio-inositol (mI) situa-se no espectro entre 3,56 e 4,06 ppm. O mio-inositol é um marcador glial, produto da degradação da mielina, localizado nos astrócitos, constitui-se no mais importante osmólito ou regulador do volume celular. Alguns estudos sugerem que o mI está implicado na patofisiologia do TDAH e nos transtornos afetivos (Caetano et al., 2005; Davanzo et al., 2001; Moore et al., 2006).

Segundo Kandel e colaboradores (2000), assim como Caetano e colaboradores (2005), e Moore e seu grupo (2006), o mio-inositol, por sua relação com o segundo mensageiro, pode interferir no ciclo energético através da ação nas vias do AMP cíclico, compartilhando uma lógica molecular comum. Podemos integrar, dessa maneira, a ação do mio-inositol ao ciclo energético e à sua relação com o TDAH.

Nos pacientes com TDAH estudados por Moore e colegas (2006), tanto na presença quanto na ausência de co-morbidade com transtorno bipolar, a razão mI/Cr estava reduzida em relação ao grupo de controle. Esses achados são discrepantes com os de outros autores que encontraram essa relação de mI/Cr mais elevada nos pacientes bipolares (Caetano et al., 2005) e nos indivíduos com TDAH, em relação aos controles saudáveis (Castillo et al., 1998).

Por outro lado, Jin e companheiros (2001) não encontraram diferenças significativas nas mensurações das taxas de mI/Cr entre pacientes com TDAH e controles. A justificativa

de Moore e colegas (2006) para a diminuição na razão mI/Cr encontrada em seus estudos baseou-se em um importante aspecto clínico-farmacológico: crianças com TDAH co-mórbido com transtorno bipolar são mais resistentes ao tratamento com lítio e valproato, e a causa pode ser a diferença no metabolismo do mio-inositol. A explicação deve-se à ação farmacológica do valproato, lítio e carbamazepina que, diminuindo os níveis de mio-inositol cerebral, piorou a sintomatologia do TDAH (Davanzo et al., 2001; Moore et al., 2001, 2006).

Em resumo, define-se se cada metabólito encontra-se elevado ou não a partir da leitura de seus picos à ^1H ERM, da direita para a esquerda. O pico mais elevado, duas partes por milhão (ppm), é o do N-acetilaspártato (NAA); o grupo seguinte constituído por pequenos picos é o composto por glutamato, glutamina e GABA (Glx). A segunda ressonância mais elevada, a três ppm, é a creatina (Cr). A esta se associa outro pico proeminente que designa a colina (Co) a qual forma a membrana celular. A relação Co/Cr é de 0,5 espectros. Outro pico pequeno é do mio-inositol (mI).

2.4.7 Ressonância magnética espectroscópica (^1H ERM) no estudo dos subtipos de TDAH

De particular interesse é a possibilidade de estudos à ^1H ERM detectarem alterações que possam estabelecer diferenças entre os subtipos de TDAH. Nesse sentido, diversos autores têm se dedicado a esse tipo de investigação científica. O subtipo TDAH-C tem sido associado a alterações metabólicas em regiões frontais, particularmente *fronto-orbitais* e também do *núcleo caudado* (Grodzinsky et al., 1999; Hesslinger et al., 2001; Denckla, 2000).

Outros autores têm buscado, sem resultados consistentes, estabelecer perfis neurometabólicos que diferenciem o subtipo TDAH-C do TDAH-D (Hesslinger et al., 2001; Sun et al., 2005; Carrey et al., 2003; e Jin et al., 2001). Todos esses estudos encontraram, no entanto, alterações metabólicas em diferentes regiões da circuitária fronto-estriatal.

Hesslinger e colaboradores (2001), empregando a ^1H ERM com *eco curto*, detectaram, através das mensurações de NAA absoluto, uma diferença, estatisticamente significativa, entre TDAH-H (hiperativos) e TDA sem hiperatividade. A maior diferença foi em córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo, onde o NAA era marcadamente menor nos TDAH-H em relação aos TDA sem H e controles normais, sugerindo uma neuropatologia frontal esquerda naqueles indivíduos com TDAH-H. No entanto, não conseguiram demonstrar alterações no estriado (importante região responsável pela sintomatologia do TDAH-H).

Em outro estudo, Carrey e companheiros (2003) avaliaram doze crianças com TDAH-C e duas com TDAH-D. Três apresentavam comorbidade com TOD, e sete apresentavam transtorno no aprendizado. Com o tratamento farmacológico, foi observada uma redução de 35% do Glx/Cr no córtex pré-frontal direito. No estriado também houve uma redução estatisticamente significativa do Glx/Cr. Nenhum outro neurometabólito apresentou mudança significativa.

A hipótese desses autores é de que a redução de Glx, após o tratamento, possa refletir um retorno ao metabolismo normal no estriado, e que esse dado pode estar relacionado com o aumento da concentração de neurotransmissores (dopamina e noradrenalina) que, agindo nos astrócitos estriatais, liberam lactato e glicogênio necessários para elevar o metabolismo energético. Estes achados de Carrey e colegas (2003) confirmam a hipótese de Todd & Botteron (2001) que relacionam o TDAH com um transtorno dos níveis energéticos no cérebro.

Confirmando essas diferenças significativas das mensurações glutamatérgicas entre TDAH-H e controles normais, Curvoisie e colaboradores (2004) encontraram as medidas do Glu/Cr duas vezes e meia mais elevadas nos indivíduos TDAH-H, principalmente no lobo frontal esquerdo. As mensurações do NAA/Cr também se mostraram significativamente elevadas em ambos os lobos frontais. No entanto, não houve diferenças significativas nas mensurações da Co/Cr ou mI/Cr.

Outros autores (Sun et al., 2005) prosseguiram nessa linha de investigação e, ainda que não tenham detectado alterações significativas do Glx/Cr, encontraram diferenças da concentração de NAA/Cr não em lobos frontais, mas em núcleos lenticulares, que permitiram diferenciar indivíduos com TDAH-D, TDAH-C e controles normais. Nesse estudo, a relação NAA/Cr estava significativamente diminuída nos núcleos lenticulares (NL), bilateralmente. No NL direito (NLD), a taxa de NAA/Cr estava significativamente diminuída nos indivíduos com TDAH-C, quando comparados com aqueles com TDAH-D e ao grupo controle. No núcleo lenticular esquerdo (NLE), as taxas de NAA/Cr estavam significativamente diminuídas nos pacientes com TDAH-C em relação ao grupo controle.

Além disto, as taxas de NAA/Cr nos pacientes com TDAH-C estavam reduzidas quando comparadas aos indivíduos com TDAH – D. No entanto, para as taxas de Co/Cr, mI/Cr e Glx/Cr, não houve diferença significativa entre os três grupos. Tampouco houve diferença entre os grupos quanto à lateralidade (hemisfério direito ou esquerdo) dos picos do NAA, Co, mI e Glx.

2.4.8 O emprego da ^1H -MRI na avaliação do tratamento farmacológico do TDAH

Autores como Carrey e colaboradores (2002) recomendam o emprego de Glx/Cr (uma curva espectroscópica à RM constituída por glutamato/glutamina e GABA), uma vez que as vias fronto-estriatais são ricas em receptores glutamatérgicos e, assim, mensurações espectroscópicas alteradas desse neurotransmissor poderiam ser correlacionadas às modificações funcionais dessas vias neurais. O estudo aponta para a importância da ação glutamatérgica (Glx) na sintomatologia do TDAH ao demonstrar que, após o tratamento com metilfenidato, as taxas de Glx/Cre reduziram-se, em média, 56% no estriado esquerdo e que, após tratamento com atomoxetina, estas taxas de Glx/Cr reduziram-se em torno de 47,5% nos lobos frontais.

Essas modificações metabólicas, em pontos distintos dos circuitos fronto-tálamo-estriatais, correlacionaram-se com uma melhora dos sintomas do TDAH. Os demais metabólitos (NAA/Cr e Colina/Cr) apresentaram pequenas modificações (8,8% e 15,3%, respectivamente).

Outros autores passaram também a empregar as relações NAA/Cr, Co/Cr e Mi/Cr e não mais do NAA absoluto, uma vez que aquelas avaliam, com mais profundidade os circuitos fronto-estriatais envolvidos na sintomatologia do TDAH. Por exemplo, Jin e colaboradores (2001) investigaram doze meninos destros com TDAH, virgens de tratamento, e um grupo controle. Os exames de ^1H ERM foram realizados antes e após uma dose fixa de (10 mg) de metilfenidato.

Antes da medicação, havia uma redução de 28% ($p < 0,0001$) da relação NAA/Cr no estriado esquerdo e de 21% ($p < 0,0004$) no estriado direito dos pacientes em relação ao grupo controle. A média da relação do Co/Cr no estriado direito era 111% ($p < 0,05$) mais elevada em relação aos controles saudáveis. Após uma única dose de 10 mg de metilfenidato, não houve mudança significativa. No entanto, este estudo nos orienta para um valor esperado das mensurações do NAA/Cr estriatal nos casos de TDAH em relação às do grupo controle (uma redução significativa de 28% no esquerdo e 21% no direito).

2.4.9 Sumário clínico dos estudos à ¹H-MR no TDAH

O estudo das alterações espectroscópicas nos circuitos fronto-tálamo-estriatais, através da ¹H-MR no TDAH, permite analisar estruturas com aumento ou diminuição de funcionamento metabólico. A ampla gama de metabólitos intracelulares disponíveis para a análise tem permitido os estudos de marcadores do metabolismo neuronal e glial em diferentes estruturas desses circuitos. Anatomicamente, esses circuitos se constituem em regiões como lobos frontais, núcleos da base (em particular dos núcleos lentiformes e caudados, que compõem o estriado) e dos tálamos. Sabe-se que regiões desses três níveis anatômicos estão sinapticamente conectados em circuitos funcionais que se retro-alimentam constantemente.

A seguir, de forma esquemática e objetiva, apresento um resumo das alterações metabólicas descritas na literatura, que interessam a cada uma dessas estruturas em ambos os hemisférios cerebrais, em pacientes com TDAH comparados entre si e com indivíduos controles: a espectroscopia por ressonância magnética em vias fronto-estriatais tem sido empregada em estudos sobre as diferenças neuroquímicas dos subtipos do TDAH (Courvoisier et al., 2004; Hesslinger et al., 2001; Sun et al., 2004).

Esses três grandes estudos enfocam diferenças metabólicas de acordo com os subtipos, distinguindo-os entre si; porém, os metabólitos, os subtipos e as regiões cerebrais examinadas diferem entre si, e nenhum deles incluiu a região do tálamo, ainda que, segundo Kandel (2000), esta, ao interferir significativamente nas conexões estriato-tálamo-frontais, esteja intimamente relacionada à sintomatologia do TDAH. Alguns estudos têm relatado a concentração absoluta do N-acetilaspártato (NAA) mais elevada em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo do subtipo hiperativo-impulsivo (TDAH-HI), que o diferencia do desatento (Hesslinger et al., 2001).

Em um recente estudo, foi encontrada a razão NAA/Cr significativamente diminuída nos núcleos lentiformes de pacientes TDAH - subtipo combinado, que os diferenciava dos desatentos e controles (Sun et al., 2005). Outros metabólitos têm sido relacionados com a capacidade de diferenciarem os subtipos. Um deles é o Glx (glutamato + glutamina) na sua relação com creatina (Cr), além da colina na sua relação com creatina (Co/Cr), ambas razões mais elevadas no córtex pré-frontal do subtipo TDAH-HI em relação a controles (Courvoisier et al., 2004).

Essas alterações glutamatérgicas, em circuitária pré-frontal-estriatal (MacMaster et al., 2003), podem ser a causa dos transtornos cognitivos e, conseqüentemente, das falhas

acadêmicas, e a causa pode ser um prolongado período de exposição ao glutamato que, elevado, torna-se neurotóxico (Courvoisier et al., 2004). Por sua vez, o aumento da atividade colinérgica, também mais evidente no subtipo TDAH-HI, também pode estar relacionado à excessiva atividade glutamatérgica (Glx) provocada por um desequilíbrio na sua relação com uma reduzida atividade dopaminérgica e noradrenérgica, alterando, por sua vez, o metabolismo da membrana (Malhi et al., 2002; Théberge et al., 2004; Volkow et al., 1997). Outro metabólito que pode diferenciar pacientes com TDAH dos controles é o mio-inositol na sua relação com creatina (mI/Cr), que costuma estar mais baixo nos pacientes com TDAH quando comparados ao grupo controle (Moore et al., 2000).

Tomadas em seu conjunto, essas alterações, envolvendo diferentes metabólitos (NAA, colina, mio-nositol e Glx relacionados à creatina), em vias fronto-estriatais, encontradas em diferentes estudos, reforçam a hipótese de Todd & Botteron (2001) de que o TDAH seria decorrente de um déficit energético nessas regiões cerebrais. Portanto, o subtipo combinado teria a sua expressão cognitivo-comportamental relacionada a uma maior alteração neurometabólica. No entanto, esse tema não está suficientemente elucidado, uma vez que alguns autores relataram achados discrepantes (Castillo et al., 1998; Jin et al., 2001; Yeo et al., 2003). Dessa maneira, segue sendo importante a busca da diferenciação metabólica dos subtipos de TDAH (Greve et al., 2006; Larsson et al., 2006; MacBurnett et al., 1999; McGough et al., 2004; Schmitz et al., 2002; Wilens, Faraone & Biederman, 2004), sendo que alguns autores Capdevila-Brophy e colegas (2005); Barkley (1998) propõem que os subtipos TDAH-D e TDAH-C sejam classificados como entidades nosologicamente distintas.

2.4.10 Vantagens e limitações metodológicas da ¹H ERM

Uma das vantagens da ¹H ERM é poder avaliar o metabolismo *in vivo* sem o uso de radiação ionizante, o que permite o estudo de aspectos fisiopatológicos de vários transtornos cerebrais sem riscos para a saúde do indivíduo. Esse instrumento (¹H ERM) tornou possível a mensuração de substâncias metabólicas específicas relacionadas a processos fisiopatológicos presentes em várias doenças neuropsiquiátricas, mesmo em seus estágios iniciais, quando não se podem ainda observar mudanças anatômicas (Mason, et al., 2001; Arcuri et al., 2001).

As limitações metodológicas referem-se às possíveis sensações claustrofóbicas, ao ruído do aparelho, à sensação desagradável de estar imóvel, com a cabeça fixada por meios mecânicos, de não poder falar, abrir os olhos ou deglutir, além da monotonia de um exame de cerca de 45 minutos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os perfis metabólicos de estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais, através de ^1H ERM, em pacientes com os subtipos desatento e combinado de TDAH e controles normais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar e comparar as variáveis metabólicas (i) NAA/Cr, (ii) NAA/Co, (iii) Co/Cr, (iv) NAA/(Cr+Co), (v) mI/Cr, e (vi) Glx/Cr à ^1H ERM em estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais, em pacientes com TDAH e controles normais.
- b) Comparar os perfis metabólicos à ^1H ERM de estruturas dos sistemas fronto-tálamo-estriatais em pacientes com os subtipos clinicamente definidos como TDAH-D e TDAH-C entre si e em relação aos controles normais e, após, ajuste para efeito de comorbidade.
- c) Correlacionar a severidade dos sintomas com as alterações metabólicas em estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais em pacientes com TDAH e controles normais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, cego simples, sendo que o radiologista e o físico do CDI-PUCRS, quando avaliaram as imagens da ERM desconheciam o *status* do sujeito: TDAH ou do controle normal. Participaram da pesquisa indivíduos que preencheram os critérios para TDAH, de ambos sexos, entre quatorze e vinte e cinco anos e foram comparados com um grupo de controle sem história de doença mental, balanceados para sexo, idade e escolaridade.

4.2 TAMANHO AMOSTRAL

Fixando-se $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$ (poder de 80%) para detectar um coeficiente de correlação de Pearson, $r \geq 0,60$, estimou-se um tamanho amostral mínimo de dez pacientes para cada subtipo de TDAH e dez do grupo controle.

4.3 SUJEITOS E AMOSTRA

4.3.1 Caracterização e recrutamento da amostra

Um conjunto de psiquiatras e psicólogos clínicos previamente contactado encaminhou para reavaliação diagnóstica pelo autor e perspectiva de inclusão na amostra do estudo 43 pacientes entre 14 e 25 anos de idade com um diagnóstico presuntivo de TDAH, conforme os critérios do DSM-IV (APA, 1994) entre março e dezembro de 2005. Nesse contato preliminar, foi solicitado que esta triagem prévia ao encaminhamento excluísse, tanto quanto possível, pacientes com transtorno de conduta, abuso de drogas e transtorno de humor bipolar comórbidos com TDAH. Além disso, foi definido que somente seriam candidatos à inclusão no estudo pacientes recém-diagnosticados e, portanto, virgens de tratamento farmacológico ou psicoterápico.

Aceitaram participar do estudo 42 pacientes que foram acompanhados por pelo menos um familiar à entrevista diagnóstica com o autor. A entrevista constou da aplicação das escalas K-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version-K-SADS-E), modificadas para avaliar os critérios do DSM-IV para população adolescente (anexo 8) e SNAP-IV (anexo 9).

Os escores na escala K-SADS-E e os critérios diagnósticos específicos do DSM-IV para distintos transtornos foram utilizados para identificar ou excluir a presença de comorbidades. Onze pacientes foram excluídos: dois por terem história de abuso de drogas nos últimos seis meses, dois por apresentarem co-morbidade com transtorno afetivo bipolar, necessitando tratamento com estabilizadores do humor, cinco por portarem aparelho de contenção ortodôntica metálico (o que inviabilizaria exames de imagem por ressonância magnética) e dois por terem se negado a realizar o exame alegando claustrofobia.

Após estas exclusões, foram retidos quatorze pacientes com diagnóstico de TDAH-D e dezessete com diagnóstico de TDAH-C. Aleatoriamente, foram escolhidos dez indivíduos com TDAH-D e dez com TDAH-C para seguirem no estudo e realizarem exames de imagem, conforme explicitado mais adiante.

Vinte indivíduos da mesma faixa etária, sem queixas neurológicas ou psiquiátricas e sem história de repetência escolar, foram inicialmente convidados a participar como grupo de controle deste estudo. Os convites basearam-se na necessidade de balancear esta amostra com o perfil de sexo, idade, escolaridade e dominância manual dos pacientes. Estes indivíduos eram estudantes da faculdade de medicina da PUCRS, irmãos destes mesmos estudantes e funcionários do hospital São Lucas da PUCRS. Dos vinte candidatos inicialmente identificados, oito foram excluídos: dois por apresentarem claustrofobia, três por estarem usando aparelho metálico de contenção ortodôntica, um por uso de medicação para transtorno do pânico, um por portar placas e pinos metálicos no queixo em decorrência de acidente automobilístico e um por ter sofrido acidente automobilístico com traumatismo crânio-encefálico e perda de consciência. Os doze indivíduos restantes foram inicialmente retidos como controles saudáveis. Dois destes, entretanto, foram subsequentemente substituídos por apresentarem lesões estruturais à ressonância magnética. A figura 2 ilustra o fluxograma de inclusão de pacientes e controles.

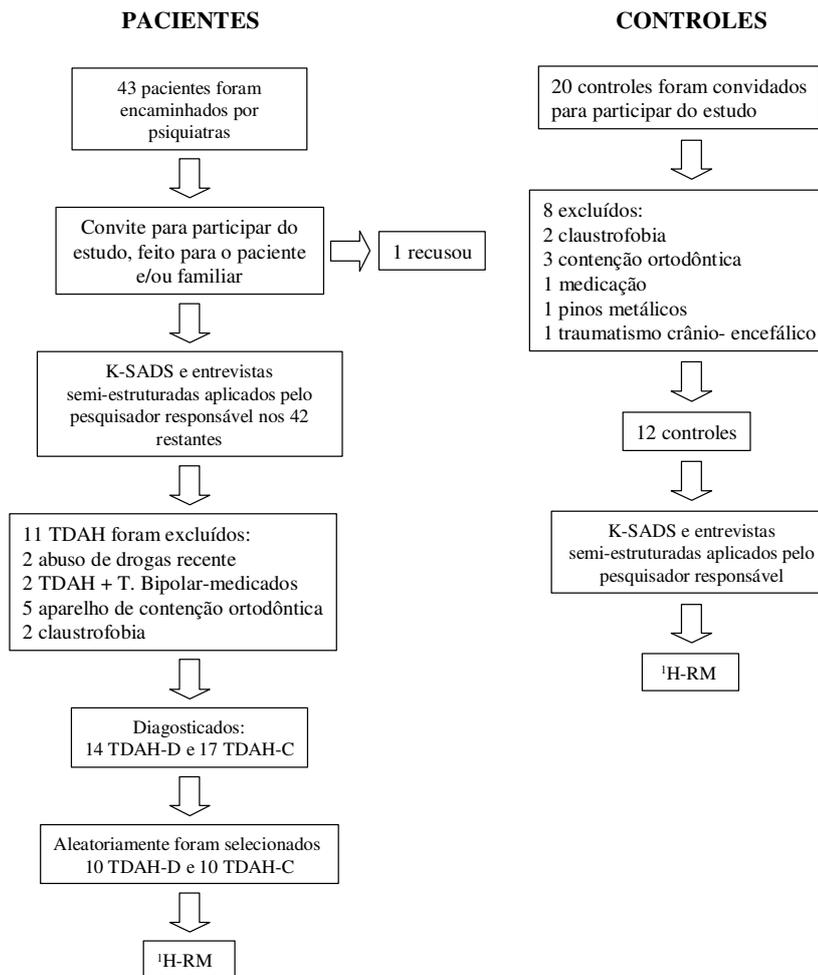


Figura 2: Fluxograma da participação dos pacientes e controles no estudo

4.3.2 Pacientes com TDAH

4.3.2.1 Critérios de inclusão

(1) Presença de, pelo menos, seis sintomas de desatenção e, no máximo, três de hiperatividade/impulsividade para a classificação do subtipo os TDAH-D (predomínio da forma desatencional), segundo os critérios da DSM-IV (APA,1994); (2) presença de, no mínimo, seis sintomas de desatenção e de seis ou mais sintomas de hiperatividade/impulsividade para a classificação do subtipo TDAH-C (forma combinada) segundo os critérios do DSM-IV (APA, 1994); (3) dominância manual direita; (4) idade entre 14 e 25 anos; (5) ambos os sexos.

4.3.2.2 Critérios de exclusão

(1) Presença de próteses ou outros artefatos metálicos que inviabilizassem o exame por ressonância magnética; (2) presença de doença neurológica, doença clínica significativa e/ou história de traumatismo crânio-encefálico; (3) co-morbidade com transtorno afetivo bipolar (TAB), transtorno de aprendizagem, psicose, retardo mental, e/ou abuso/dependência de substâncias psicoativas; (4) uso de qualquer medicação psiquiátrica nos últimos seis meses.

4.3.3.3 Processo diagnóstico e identificação estruturada de subtipos de TDAH e co-morbidades

O diagnóstico dos subtipos TDAH-D e TDAH-C e de co-morbidades foi realizado no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital São Lucas da PUCRS através da aplicação da - K-SADS-E, em versão validada para população adolescente e adulta e traduzida para o português (Grevet et al, 2005) e dos critérios da DSM-IV (APA, 1994) para transtornos do humor, de abuso/dependência de substâncias psicoativas, opositivo-desafiador e de conduta. Para as análises dimensionais da severidade da desatenção e da hiperatividade/impulsividade, foram utilizados os escores da escala SNAP-IV (Swanson et al., 2001), versão em português. As entrevistas semi-estruturadas foram realizadas pelo autor.

4.3.3 Controles normais

4.3.3.1 Critérios de inclusão

(1) Segundo os critérios da DSM-IV (APA, 1994), presença de no máximo dois sintomas de desatenção e no máximo dois de hiperatividade/impulsividade.

4.3.3.2 Critérios de exclusão dos controles

(1) Presença de próteses ou outros artefatos metálicos que inviabilizassem o exame por ressonância magnética; (2) presença de doença neurológica, doença clínica significativa e/ou história de traumatismo crânio-encefálico; (3) transtorno afetivo bipolar (TAB), transtorno de aprendizagem, psicose, retardo mental, e/ou abuso/dependência de substâncias psicoativas; (4) uso de qualquer medicação psiquiátrica nos últimos seis meses.

4.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

4.4.1 Instrumentos

Todos os pacientes e indivíduos controle foram submetidos a uma avaliação psiquiátrica pelo autor, à aplicação de escalas, a um exame ressonância magnética estrutural e de ^1H ERM. Os aspectos ligados à confirmação diagnóstica de TDAH e à aplicação de escalas para exclusão de co-morbidades e identificação dos subtipos foram explicados acima. A seguir, serão descritos os procedimentos de aquisição de imagem.

4.4.2 Espectroscopia por ressonância magnética (^1H ERM)

Pacientes e controles realizaram o exame de Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM) no Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Hospital São Lucas da PUCRS em equipamento Siemens Magnetom Vision Plus Scanner, 1,5 tesla com uma bobina de encéfalo de quadratura. Nós empregamos o método PRESS, numa seqüência de 16 passos para codificarmos as fases. Os parâmetros para aquisição foram: tempo de repetição (TR) de 1500 ms, tempo de eco (TE) de 30 ms, campo de visão (FOV) de 24 cm, largura espectral de 2000, espessura de 20 mm, e tempo de aquisição de 06 min 36 s. Para a localização da região de interesse anatômico utilizamos um gradiente de eco T1 (TR 400 / TE 4,7 / flip 70° / matriz 180x256 / NET 1 / 5 mm de espessura / espaçamento de 1,5 mm / FOV 240/240) no plano sagital e coronal quando da sua aquisição, e todos os planos ao cobrir todo o cérebro. A seqüência PRESS definia as regiões de interesses anteriores e posteriores, assim como as

dimensões direita/esquerda, definidas nas fatias axiais. Nós estabelecemos, para o critério de qualidade um máximo de 8 Hz FWHM (full width at half maximum) facilitando a supressão de água.

Processamento dos dados pós-aquisição

Nós zerávamos os dados insuprimidos para igualar á matriz 16x16. Para tanto nós utilizávamos a Transformação Fourier (FT) transferindo os dados para uma estação de trabalho. Utilizamos o Luise software (Siemens Erlangen,1994), aplicado em uma plataforma Siemens Magnetom Vision Plus plataforma para compartilhar um voxel determinado(dentro de uma matriz de voxel 16x16) superimposta nas imagens axiais de 08 regiões de interesses: córtex prefrontal ventro medial direito e esquerdo; tálamo direito e esquerdo, estriado direito e esquerdo, e caudado direito e esquerdo. Um protocolo de pós-procedimento foi definido para minimizar variações entre análises. Um filtro Gaussian subtraia o sinal da água e interpolação de dados não-trabalhados (zero filling) para a aquisição de 1024 pontos de dados eram aplicados para cada voxel antes da fase e da correção da linha de base. A curva de resultados de valores dos metabólicos era realizada baseada na pré-definição de valores ppm para cada pico de metabólico. Os valores integrais para cada pico foram calculados pelo tipo de curva Gaussian de 192ms.

Todos os exames foram realizados sem o emprego de sedação. A cabeça foi fixada com fitas de velcro e suporte para a nuca. A aquisição era repetida quando se detectava artefatos de movimento. Os pacientes foram posicionados com o auxílio de um laser em forma de cruz, alinhando paralelamente à linha órbita-meatal do paciente em relação ao laser.

As mensurações realizadas incluíram o NAA, a colina (Co), a glutamina /glutamato/ GABA (Glx), o mio-inositol (mI) e a creatina. Os resultados serão apresentados na forma da relação destes metabólitos com a creatina: (NAA/Cr; Co/Cr; NAA/Co+Cr; Glx/Cr, e mI/Cr). (MacMaster et al., 2003; Hesslinger et al., 2001; Provencher, 1993).

Estruturalmente, ao longo do presente estudo, quando nos referimos a **estriado**, estamos nos referindo às conexões do núcleo caudado com o **putamen** (que ao longo do texto é denominado, genericamente, de **núcleo lentiforme**). Ainda que o lentiforme inclua o putamen e o globo pálido, **só localizamos o voxel no putamen**, uma vez que o globo pálido não apresenta relação direta com a sintomatologia do TDAH.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo apresenta riscos mínimos para a saúde, por tratar-se da aplicação de um método não-invasivo, descrito de forma clara e sucinta em folha informativa ao paciente e responsável. Todas as informações e esclarecimentos foram prestados antes da assinatura do termo de consentimento informado, formulado para o estudo e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS (Anexo 10). O estudo abrangeu os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade.

A contrapartida de benefícios à comunidade refere-se à possibilidade de identificação mais precoce e biologicamente validada de pacientes com formas diversas de TDAH, propiciando uma definição mais clara das estratégias terapêuticas para esta patologia, de elevada prevalência na comunidade.

Todos os indivíduos-controle, pacientes e responsáveis, mesmo assinando o termo de consentimento estavam livres para decidir em qualquer momento sobre a continuidade de sua participação no estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS sob o Registro N° 05/02527.

5 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, os dados quantitativos foram descritos através da média e desvio padrão e os dados categóricos por frequências e percentuais e, em situações de assimetria, pela mediana e amplitude interquartil (P25 – P75). Foram obtidos gráficos de dispersão de pontos entre o resultado do exame de ressonância magnética e os diversos desfechos de interesse medidos por escalas. Em seguida, os coeficientes de correlação produto-momento (Pearson) foram calculados e interpretados.

Os pacientes com TDAH foram comparados com seus controles em relação às variáveis demográficas, clínicas e espectroscópicas. Para tais comparações, foram utilizados os testes Exato de Fisher ou t-Student para amostras independentes. A seguir, foi realizada a Análise de Covariância (ANCOVA) para ajustar os resultados obtidos entre casos e controles pela variável co-morbidade. Também foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) *two-way* para avaliar se existia o efeito da interação entre sexo e grupo nas diferenças encontradas.

Os resultados na comparação entre os três grupos foram estatisticamente analisados, usando o valor obtido pela Análise de Variância (ANOVA) *one-way*, empregando-se um nível $P \leq 0,05$ para os critérios de significância estatística. Também empregamos o valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade nos subtipos de TDAH, em que foi também aplicado o Teste post-hoc de Bonferroni para detectar a diferença dos picos das razões das áreas do N-acetilaspártato, colina, Glx (glutamato-glutamina-GABA) e mio-inositol relacionados com creatina nos lobos frontais, tálamos e gânglios da base, bilateralmente.

O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$, e a análise dos dados foi realizada, utilizando-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 10.0.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Quando comparadas as variáveis- idade, sexo, nível de instrução e etnia nos pacientes com TDAH e controles, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto a estas variáveis. Além disto, também não houve diferença significativa em nenhuma destas variáveis quando se subdividiu o grupo dos pacientes com TDAH nos subtipos TDAH-D e TDAH-C (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Características da Amostra- TDAH

Características	Grupo		P*
	TDAH (n=20) n (%)	Controle (n=12) n (%)	
Faixa Etária (em anos)			
14 – 18	7 (35,0)	4 (33,3)	1,000
19 – 25	13 (65,0)	8 (66,7)	
Sexo			
Masculino	13 (65,0)	6 (50,0)	0,473
Feminino	7 (35,0)	6 (50,0)	
Nível de instrução			
Fundamental	1 (5,0)	1 (8,3)	0,808
Médio	7 (35,0)	3 (25,0)	
Superior	12 (60,0)	8 (66,7)	
Etnia, n (%) caucasiana	20	12	1,000

* teste Exato de Fisher

Tabela 4 - Caracterização da Amostra - Subtipos de TDAH

Características	Grupo			P*
	TDAH-C (n=10)	TDAH-D (n=10)	Controle (n=12)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Faixa Etária (em anos)				
14 – 18	4 (40,0)	3 (30,0)	4 (33,3)	0,891
19 – 25	6 (60,0)	7 (70,0)	8 (66,7)	
Sexo				
Masculino	4 (40,0)	3 (30,0)	6 (50,0)	0,635
Feminino	6 (60,0)	7 (70,0)	6 (50,0)	
Nível de instrução				
Fundamental	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (8,3)	0,560
Médio	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (25,0)	
Superior	5 (50,0)	7 (70,0)	8 (66,7)	
Etnia, n (%)	10 (100,0)	10 (100,0)	12 (100,0)	1,000
caucasiana				

* Valor obtido pelo teste Exato de Fisher

6.2 COMPARAÇÕES DO PERFIL METABÓLICO ENTRE OS PACIENTES COM TDAH COMO UM TODO E OS CONTROLES

6.2.1 Comparação dos perfis metabólicos à ¹H ERM das regiões corticais frontais ventro-mediais nos pacientes com TDAH e controles

Em comparação com os controles, os pacientes com TDAH como um todo apresentavam redução significativa na razão ml/Cr no CFVMD ($p=0,030$) que permaneceu estatisticamente significante após ajuste para o efeito da co-morbidade ($p=0,005$) e aumento significativo na razão NAA/Cr no CFVME. Mesmo quando ajustadas para o efeito das co-morbidades essas diferenças permaneceram significativas ($p=0,034$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação dos Perfis Metabólicos à ^1H ERM das Regiões CFVM Nos Pacientes com TDAH e Controles

Áreas cerebrais	Metabólitos	Grupo**		P*	P•
		TDAH (n=20)	Controle (n=12)		
CFVMD	NAA/Cr	1,83 ± 0,25	1,70 ± 0,26	0,160	0,459
	NAA/Co	2,03 ± 0,37	1,82 ± 0,28	0,096	0,330
	Co/Cr	0,91 ± 0,11	0,94 ± 0,11	0,487	0,620
	NAA (Cr + Co)	0,96 ± 0,14	0,87 ± 0,13	0,095	0,347
	mI/Cr	0,55 ± 0,12	0,65 ± 0,12	0,030	0,005
	Glx/Cr	1,25 ± 0,49	0,98 ± 0,39	0,125	0,342
CFVME	NAA/Cr	1,83 ± 0,36	1,59 ± 0,33	0,078	0,034
	NAA/Co	2,15 ± 0,52	1,80 ± 0,42	0,061	0,174
	Co/Cr	0,87 ± 0,18	0,89 ± 0,11	0,743	0,492
	NAA (Cr + Co)	0,98 ± 0,18	0,84 ± 0,18	0,055	0,065
	mI/Cr	0,59 ± 0,25	0,72 ± 0,16	0,120	0,246
	Glx/Cr	1,09 ± 0,51	0,94 ± 0,40	0,399	0,387

* Valor obtido pelo teste t-student

• Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade

**Descrito como média ± desvio padrão

CFVMD (córtex frontal ventro-medial direito); CFVME (córtex frontal ventro-medial esquerdo)

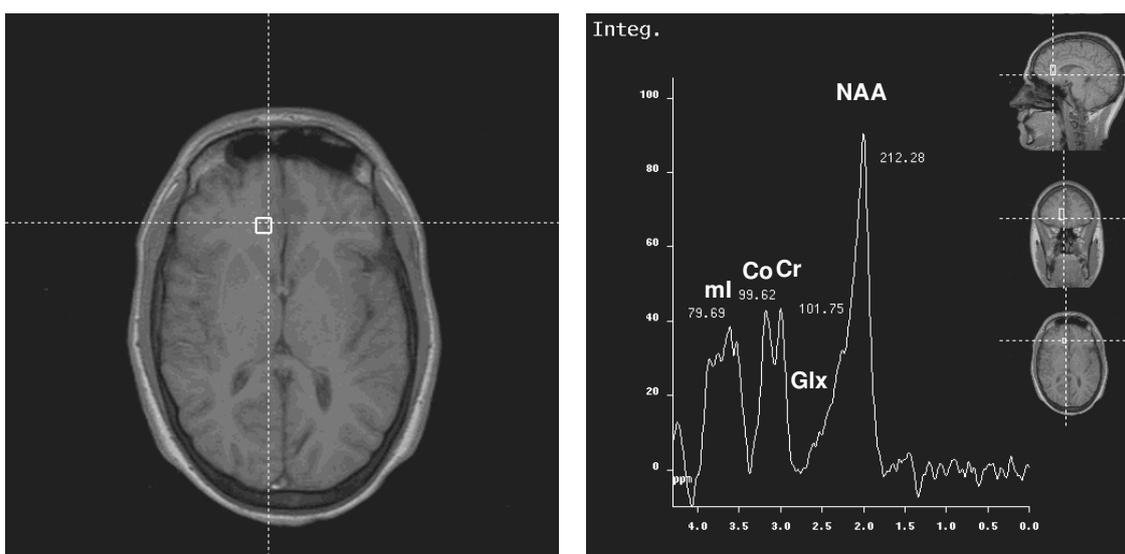


Figura 3 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do CFVMD à direita de indivíduo controle.

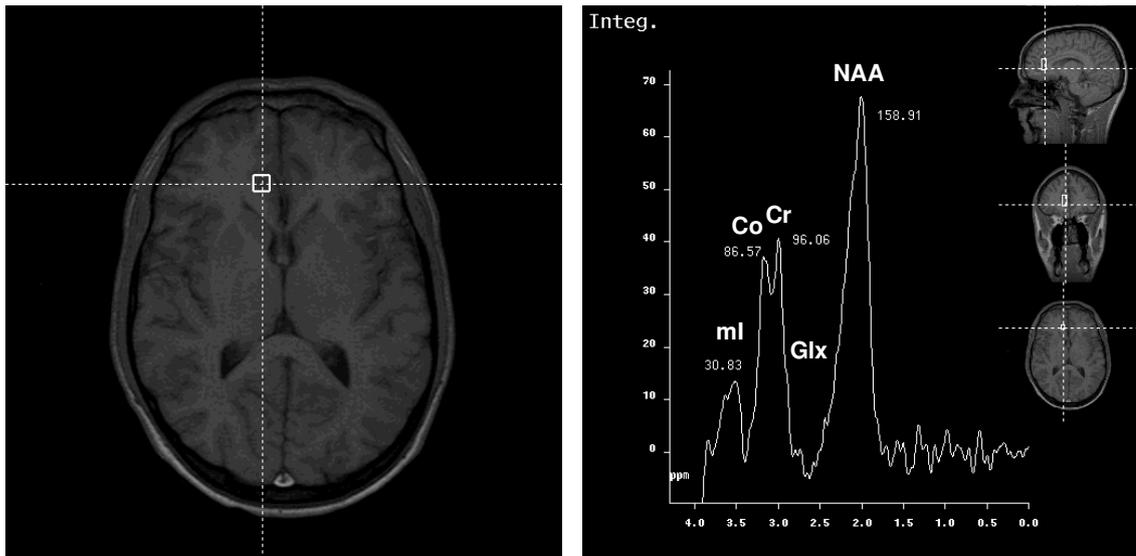


Figura 4 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do CFVMD à direita de paciente com TDAH.

6.2.2 Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM nos núcleos caudado e lenticulado nos pacientes com TDAH e controles

Em comparação com os controles, os pacientes com TDAH como um todo apresentavam redução significativa na razão ml/Cr no NCE ($p=0,022$). Quando ajustada para o efeito das co-morbidades, essa diferença permaneceu estatisticamente significativa ($p=0,030$). Nenhuma outra mensuração metabólica nos gânglios da base apresentou diferença significativa entre os pacientes e os controles (Tabela 6).

Tabela 6. - Comparação dos Perfis Metabólicos à ^1H ERM das Regiões NB nos Pacientes com TDAH e Controles

Áreas cerebrais	Metabólitos	Grupo**		P*	P•
		TDAH (n=20)	Controle (n=12)		
NCD	NAA/Cr	1,55 ± 0,13	1,57 ± 0,26	0,737	0,306
	NAA/Co	2,04 ± 0,36	2,32 ± 0,56	0,089	0,181
	Co/Cr	1,32 ± 0,24	1,47 ± 0,19	0,073	0,357
	NAA (Cr + Co)	0,87 ± 0,09	0,93 ± 0,18	0,202	0,167
	mI/Cr	0,51 ± 0,10	0,56 ± 0,11	0,185	0,115
NCE	Glx/Cr	1,03 ± 0,34	0,95 ± 0,33	0,523	0,697
	NAA/Cr	1,50 ± 0,16	1,59 ± 0,23	0,171	0,177
	NAA/Co	2,10 ± 0,35	2,19 ± 0,29	0,487	0,927
	Co/Cr	1,40 ± 0,20	1,38 ± 0,14	0,733	0,184
	NAA (Cr + Co)	0,87 ± 0,10	0,92 ± 0,12	0,206	0,390
NLD	mI/Cr	0,51 ± 0,13	0,63 ± 0,12	0,022	0,030
	Glx/Cr	1,28 ± 0,60	1,09 ± 0,22	0,301	0,569
	NAA/Cr	1,61 ± 0,31	1,61 ± 0,16	0,963	0,721
	NAA/Co	2,50 ± 0,34	2,55 ± 0,39	0,734	0,999
	Co/Cr	0,65 ± 0,12	0,64 ± 0,10	0,848	0,868
NLE	NAA (Cr + Co)	0,97 ± 0,15	0,98 ± 0,10	0,836	0,784
	mI/Cr	0,45 ± 0,12	0,48 ± 0,08	0,366	0,416
	Glx/Cr	1,09 ± 0,39	1,05 ± 0,34	0,808	0,537
	NAA/Cr	1,48 ± 0,18	1,38 ± 0,11	0,075	0,262
	NAA/Co	2,18 ± 0,27	2,22 ± 0,37	0,716	0,818
	Co/Cr	0,69 ± 0,10	0,63 ± 0,09	0,096	0,311
	NAA (Cr + Co)	0,88 ± 0,09	0,85 ± 0,09	0,327	0,570
	mI/Cr	0,45 ± 0,10	0,44 ± 0,13	0,844	0,912
	Glx/Cr	1,17 ± 0,41	0,96 ± 0,34	0,147	0,165

* Valor obtido pelo teste t-student

• Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade

**Descrito como média ± desvio padrão

NCD (núcleo caudado direito); NCE (núcleo caudado esquerdo); NLD (núcleo lenticular direito); NLE (núcleo lenticular esquerdo).

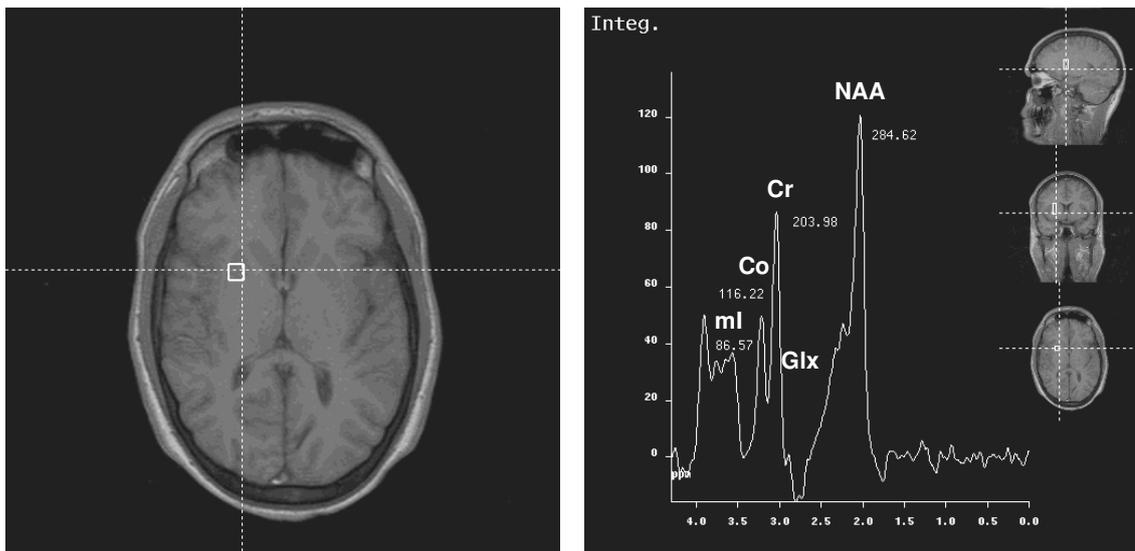


Figura 5 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM de gânglios da base à direita de indivíduo controle.

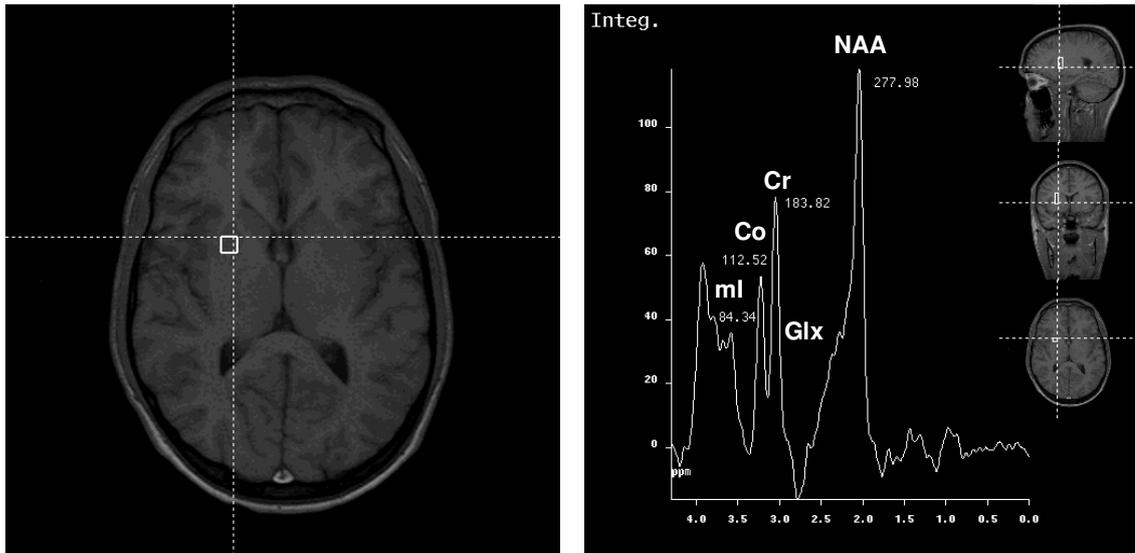


Figura 6 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM de gânglios da base à direita de paciente com TDAH.

6.2.3 Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM nos tálamos nos pacientes com TDAH e controles.

Não houve diferença significativa dos perfis metabólicos talâmicos entre pacientes com TDAH e grupo controle (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação dos Perfis Metabólicos à ^1H ERM das Regiões Talâmicas nos Pacientes com TDAH e Controles

Áreas cerebrais	Metabólitos	Grupo**		P*	P•
		TDAH (n=20)	Controle (n=12)		
TD	NAA/Cr	1,87 ± 0,21	1,87 ± 0,38	0,998	0,702
	NAA/Co	2,16 ± 0,29	2,24 ± 0,37	0,489	0,905
	Co/Cr	0,87 ± 0,11	0,84 ± 0,09	0,387	0,870
	NAA (Cr + Co)	1,00 ± 0,11	1,02 ± 0,14	0,698	0,741
	ml/Cr	0,56 ± 0,10	0,60 ± 0,18	0,453	0,583
	Glx/Cr	1,31 ± 0,38	1,11 ± 0,25	0,110	0,174
TE	NAA/Cr	1,85 ± 0,17	1,77 ± 0,20	0,220	0,319
	NAA/Co	2,17 ± 0,26	2,12 ± 0,23	0,611	0,487
	Co/Cr	0,86 ± 0,13	0,83 ± 0,09	0,507	0,797
	NAA (Cr + Co)	0,99 ± 0,07	0,96 ± 0,09	0,306	0,297
	ml/Cr	0,55 ± 0,11	0,60 ± 0,13	0,237	0,179
	Glx/Cr	1,28 ± 0,49	1,03 ± 0,27	0,114	0,143

* Valor obtido pelo teste t-student

• Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade

**Descrito como média ± desvio padrão

TD (tálamo direito); TE (tálamo esquerdo).

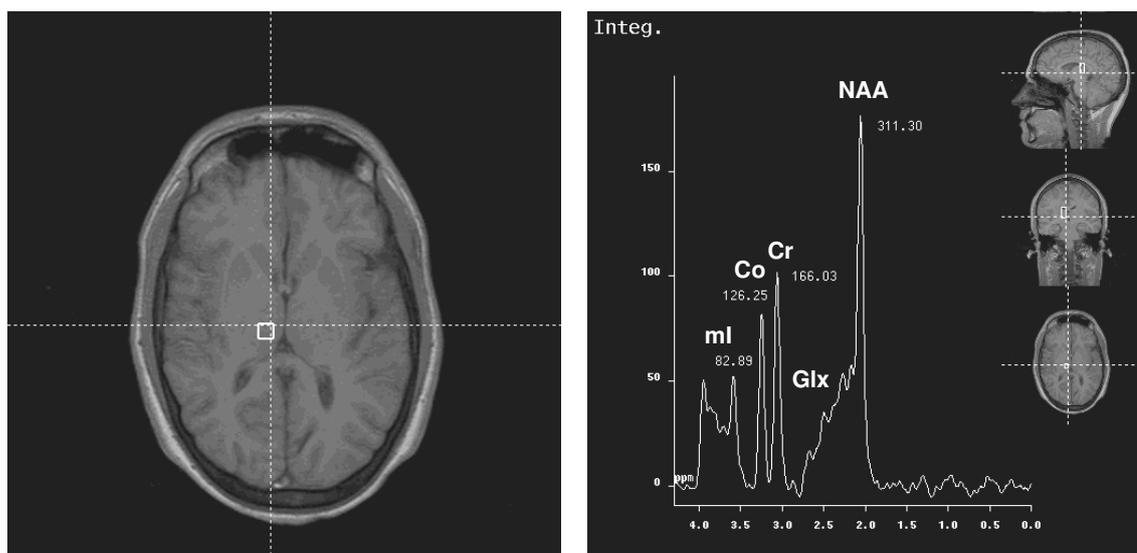


Figura 7 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à direita de indivíduo controle.

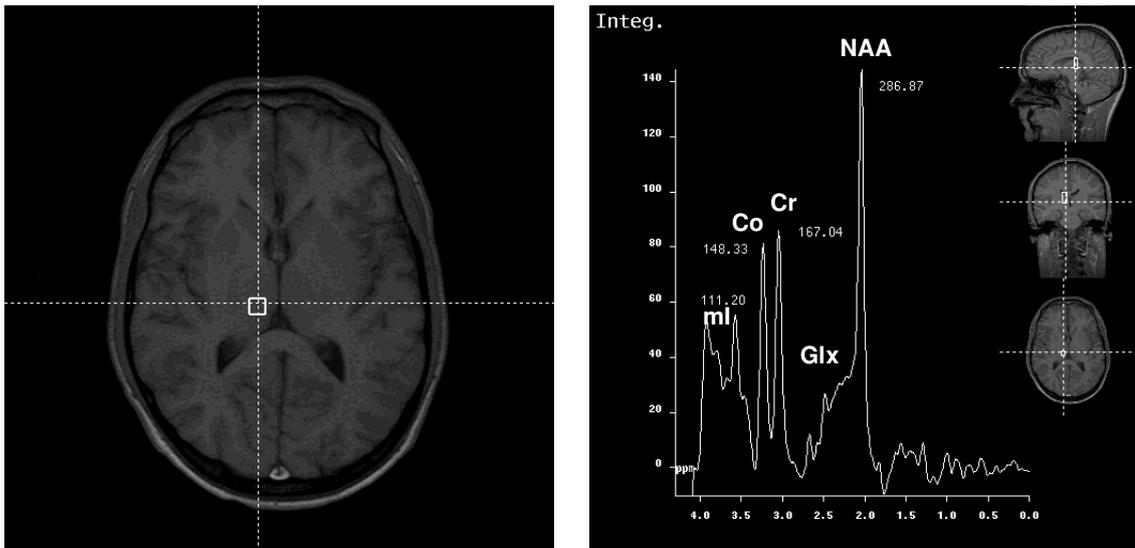


Figura 8 - Ilustração do espectro metabólico à ^1H ERM do tálamo à direita de paciente com TDAH.

6.3 COMPARAÇÕES DO PERFIL METABÓLICO ENTRE OS PACIENTES COM CADA SUBTIPO DE TDAH ENTRE SI E COM OS CONTROLES

6.3.1 Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM das regiões corticais frontais ventromediais nos pacientes com TDAH-D, TDAH - C e controles.

No CFVMD, a razão ml/Cr estava diminuída ($P=0,030$) e, após ajuste, para efeito de co-morbidades, ($p=0,004$) nos indivíduos com TDAH-C em relação aos controles sem TDAH. Elevações com significância limítrofe foram encontradas nas razões NAA/Cr no CFVME ($P=0,068$) e Co/Cr no CFVMD ($P=0,096$) dos indivíduos com TDAH-C após ajuste para o efeito de co-morbidades que os diferenciava do grupo controle (Tabela 8).

Tabela 8 -Comparação dos perfis metabólicos à ¹H ERM das regiões CFVM nos pacientes com TDAH-D, TDAH -C e controles.

Áreas cerebrais	Metabólitos	Subtipos**			P*	P•
		TDAH-C (n=10)	TDAH-D (n=10)	Controle (n=12)		
CFVMD	NAA/Cr	1,84 ± 0,20	1,82 ± 0,30	1,70 ± 0,26	0,375	0,763
	NAA/Co	1,94 ± 0,32	2,12 ± 0,41	1,82 ± 0,28	0,121	0,254
	Co/Cr	0,96 ± 0,09	0,87 ± 0,11	0,94 ± 0,11	0,133	0,149
	NAA (Cr + Co)	0,94 ± 0,12	0,98 ± 0,16	0,87 ± 0,13	0,214	0,507
	mI/Cr #	0,51^a ± 0,12	0,59 ^{ab} ± 0,12	0,65^b ± 0,12	0,030	0,004
	Glx/Cr	1,17 ± 0,33	1,32 ± 0,61	0,98 ± 0,39	0,244	0,468
CFVME	NAA/Cr	1,89 ± 0,24	1,76 ± 0,45	1,59 ± 0,33	0,153	0,068
	NAA/Co	2,04 ± 0,35	2,25 ± 0,65	1,80 ± 0,42	0,111	0,238
	Co/Cr	0,93 ± 0,08	0,81 ± 0,23	0,89 ± 0,11	0,216	0,096
	NAA (Cr + Co)	0,98 ± 0,14	0,97 ± 0,23	0,84 ± 0,18	0,163	0,187
	mI/Cr	0,51 ± 0,12	0,67 ± 0,32	0,72 ± 0,16	0,078	0,145
	Glx/Cr	0,97 ± 0,25	1,22 ± 0,68	0,94 ± 0,40	0,353	0,364

* Valor obtido pela Análise de Variância (ANOVA) *one-way*

• Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade

**Descrito como média ± desvio padrão

Letras iguais não diferem pelo Teste de Bonferroni

CPVMD (córtex pré-frontal ventro-medial direito); CPVM (córtex pré-frontal ventro-medial esquerdo); NAA/Co (N-acetilaspártato por colina); NAA/Cr (N-acetilaspártato por creatina); NAA/(Cr+Co) (N-acetilaspártato por (creatina+colina)); mI/Cr (mio-inositol por creatina); Glx/Cr (glutamato+glutamina+GABA por creatina); Co/Cr (colina por creatina).

6.3.2 Comparação dos perfis metabólicos à ¹H ERM nos núcleos caudado e lenticulado nos pacientes COM TDAH-D, TDAH - C e controles

No núcleo lenticular esquerdo (NLE), a razão Glx/Cr estava elevada ($p=0,046$, após ajuste para efeito de co-morbidades) nos pacientes com TDAH-C em relação aos outros dois grupos. Por outro lado, a razão mI/Cr estava limitofemente diminuída no NCE dos indivíduos com TDAH-C ($p=0,065$) e ($p=0,088$), após correção para o efeito da presença de co-morbidade em relação aos outros dois grupos.

Entre os dois subtipos de TDAH, observou-se uma diferença estatisticamente limítrofe na razão mI/Cr no NLD a qual estava aumentada nos indivíduos com TDAH-C ($p=0,078$) e, após correção para o efeito da presença de co-morbidade ($p=0,090$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação dos perfis metabólicos à ^1H ERM das regiões NB nos pacientes com TDAH-D, TDAH-C e controles

Áreas cerebrais	Metabólitos	Subtipos**			P*	P•
		TDAH-C (n=10)	TDAH-D (n=10)	Controle (n=12)		
NCD	NAA/Cr	1,55 ± 0,14	1,54 ± 0,13	0,57 ± 0,26	0,930	0,597
	NAA/Co	2,01 ± 0,49	2,06 ± 0,21	2,32 ± 0,56	0,234	0,408
	Co/Cr	1,30 ± 0,32	1,35 ± 0,12	1,47 ± 0,19	0,184	0,621
	NAA (Cr + Co)	0,87 ± 0,11	0,88 ± 0,07	0,93 ± 0,18	0,440	0,379
	mI/Cr	0,53 ± 0,11	0,49 ± 0,09	0,56 ± 0,11	0,290	0,219
	Glx/Cr	0,93 ± 0,34	1,14 ± 0,32	0,95 ± 0,33	0,321	0,354
NCE	NAA/Cr	1,51 ± 0,17	1,48 ± 0,16	1,60 ± 0,23	0,376	0,391
	NAA/Co	2,21 ± 0,41	2,0 ± 0,25	2,19 ± 0,29	0,274	0,255
	Co/Cr	1,46 ± 0,23	1,35 ± 0,16	1,38 ± 0,14	0,371	0,102
	NAA (Cr + co)	0,89 ± 0,11	0,85 ± 0,08	0,92 ± 0,12	0,299	0,438
	mI/Cr	0,53 ± 0,14	0,50 ± 0,13	0,63 ± 0,12	0,065	0,088
	Glx/Cr	1,18 ± 0,46	1,38 ± 0,73	1,09 ± 0,22	0,404	0,549
NLD	NAA/Cr	1,73 ± 0,28	1,49 ± 0,29	1,61 ± 0,16	0,107	0,087
	NAA/Co	2,53 ± 0,47	2,48 ± 0,14	2,55 ± 0,39	0,903	0,937
	Co/Cr	0,70 ± 0,12	0,60 ± 0,12	0,64 ± 0,10	0,180	0,189
	NAA (Cr + Co)	1,03 ± 0,16	0,92 ± 0,14	0,98 ± 0,10	0,221	0,179
	mI/Cr	0,50 ± 0,13	0,40 ± 0,08	0,48 ± 0,08	0,078	0,090
	Glx/Cr	1,20 ± 0,36	0,97 ± 0,41	1,05 ± 0,34	0,378	0,284
NLE	NAA/Cr	1,52 ± 0,20	1,45 ± 0,16	1,38 ± 0,11	0,123	0,347
	NAA/Co	2,17 ± 0,33	2,18 ± 0,20	2,22 ± 0,37	0,936	0,974
	Co/Cr	0,71 ± 0,13	0,67 ± 0,06	0,63 ± 0,09	0,141	0,365
	NAA (Cr +Co)	0,89 ± 0,10	0,87 ± 0,08	0,85 ± 0,09	0,551	0,776
	mI/Cr	0,47 ± 0,14	0,43 ± 0,06	0,44 ± 0,13	0,732	0,754
	Glx/Cr #	1,34^b ± 0,43	1,00^a ± 0,31	0,96^a ± 0,34	0,046	0,049

* Valor obtido pela Análise de Variância (ANOVA) *one-way*

• Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade

**Descrito como média ± desvio padrão

Letras iguais não diferem pelo Teste de Bonferroni

NCD (núcleo caudado direito); NCE (núcleo caudado esquerdo); NLD (núcleo lenticular direito); NLE (núcleo lenticular esquerdo); NAA/Co (N-acetilaspártato por colina); NAA/Cr (N-acetilaspártato por creatina); NAA/(Cr+Co) (N-acetilaspártato por (creatina+colina)); mI/Cr (mio-inositol por creatina); Glx/Cr glutamato+glutamina+GABA por creatina); Co/Cr (colina por creatina).

6.3.3 Comparação dos perfis metabólicos à ¹H ERM nos tálamos nos pacientes com TDAH-D, TDAH - C e controles

Interessantemente, no tálamo esquerdo (TE) dos TDAH-C, a razão Co/Cr estava significativamente elevada ($p=0,020$) e esta diferença permanecia estatisticamente significativa mesmo após ser ajustada para o efeito de co-morbidades ($p= 0,030$), em relação aos pacientes com TDAH-D (Tabela 10).

Não foram observadas outras diferenças significativas.

Tabela 10 - Comparação dos perfis metabólicos à ¹H ERM das regiões talâmicas nos pacientes com TDAH-D, TDAH - C e controles

Áreas cerebrais	Metabólitos	Subtipos**			P*	P•
		TDAH-C (n=10)	TDAH-D (n=10)	Controle (n=12)		
TD	NAA/Cr	1,90 ± 0,25	1,84 ± 0,18	1,87 ± 0,28	0,848	0,752
	NAA/Co	2,11 ± 0,38	2,22 ± 0,15	2,24 ± 0,37	0,587	0,810
	Co/Cr	0,92 ± 0,13	0,83 ± 0,08	0,84 ± 0,09	0,138	0,236
	NAA (Cr + co)	1,00 ± 0,14	1,00 ± 0,07	1,02 ± 0,14	0,917	0,947
	mI/Cr	0,54 ± 0,12	0,58 ± 0,09	0,60 ± 0,18	0,651	0,751
	Glx/Cr	1,38 ± 0,44	1,24 ± 0,32	1,11 ± 0,25	0,191	0,273
TE	NAA/Cr	1,92 ± 0,16	1,78 ± 0,15	1,77 ± 0,20	0,096	0,131
	NAA/Co	2,09 ± 0,27	2,25 ± 0,24	2,12 ± 0,23	0,324	0,318
	Co/Cr #	0,93^b ± 0,14	0,79^a ± 0,09	0,83 ^{ab} ± 0,09	0,020	0,030
	NAA (Cr + Co)	1,00 ± 0,07	0,99 ± 0,08	0,96 ± 0,09	0,587	0,572
	mI/Cr	0,60 ± 0,10	0,50 ± 0,10	0,60 ± 0,13	0,091	0,086
	Glx/Cr	1,42 ± 0,60	1,14 ± 0,31	1,03 ± 0,27	0,092	0,108

* Valor obtido pela Análise de Variância (ANOVA) *one-way*

• Valor obtido pela Análise de Covariância (ANCOVA) ajustado para efeito da co-morbidade

**Descrito como média ± desvio padrão

Letras iguais não diferem pelo Teste de Bonferroni

TD (tálamo direito); TE (tálamo esquerdo); NAA/Co (N-acetilaspártato por colina); NAA/Cr (N-acetilaspártato por creatina); NAA/(Cr+Co) (N-acetilaspártato por (creatina+colina)); mI/Cr (mio-inositol por creatina); Glx/Cr glutamato+glutamina+GABA por creatina); Co/Cr (colina por creatina).

6.4 CORRELAÇÃO ENTRE SEVERIDADE DOS SINTOMAS DE TDAH E PERFIS METABÓLICOS NOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO ESTRIATAIS.

A severidade dos sintomas de TDAH mensurada pelas escalas K-SADs e SNAP-IV correlacionou-se significativamente com algumas alterações metabólicas nos três níveis anatômicos estudados dos circuitos fronto-tálamo-estriatais. O pico da razão mI/Cr no CFVM de ambos os hemisférios e no NCE correlacionou-se inversamente com a severidade dos sintomas. Ou seja, quanto mais baixa a razão mI/Cr nestas regiões, mais intensos os sintomas. Por outro lado, uma correlação positiva com a severidade dos sintomas foi encontrada em relação ao pico da razão Glx/Cr no NLE e no TE, e com o pico da razão NAA/Cr no TE. Como pode ser visto na tabela 11, as correlações entre severidade e perfis metabólicos foram virtualmente idênticas utilizando-se as duas escalas de severidade.

Tabela 11 - Correlações significativas entre severidade dos sintomas de TDAH pelas escalas K –SADS e SNAP-IV com alterações metabólicas em distintas estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais

Áreas cerebrais	Metabólitos	K-SADS-IV r*	P	SNAP-IV r*	p
CFVMD	mI/Cr	-0,484	0,005	-0,484	0,005
CFVME	mI/Cr	-0,384	0,030	-0,384	0,030
NCE	mI/Cr	-0,361	0,042	-0,361	0,042
NLE	Glx/Cr #	0,428	0,015	0,428	0,015
TE	NAA/Cr	0,399	0,024	0,399	0,024
	Glx/Cr	0,494	0,004	0,494	0,004

* Correlação Linear de Pearson

CFVMD (córtex frontal ventro-medial direito) CFVME (córtex frontal ventro-medial esquerdo); NCD (núcleo caudado direito); NCE (núcleo caudado esquerdo); NLD (núcleo lenticular direito); NLE (núcleo lenticular esquerdo); TD (tálamo direito); TE (tálamo esquerdo).
NAA/Co (N-acetilaspártato por colina); NAA/Cr (N-acetilaspártato por creatina); NAA/(Cr+Co) (N-acetilaspártato por creatina+colina); mI/Cr (mio-inositol por creatina); Glx/Cr glutamato+glutamina+GABA por creatina); Co/Cr (colina por creatina).

7 DISCUSSÃO

7.1 PERFIS METABÓLICOS DE DIVERSAS ESTRUTURAS DOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS DIFERENCIARAM PACIENTES COM TDAH E CONTROLES: UMA VISÃO ANÁTOMO-QUÍMICA

O principal achado desse estudo é que o perfil metabólico de diversas estruturas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais mostrou diferenças nos pacientes com TDAH em comparação com os controles. Esse achado é relevante e corrobora a visão anatômica do TDAH como envolvendo alterações nestes circuitos. Embora o tamanho de nossa amostra ultrapasse o da maioria (senão a totalidade dos outros estudos na literatura empregando ERM em indivíduos com TDAH), ainda assim nosso 'n' de 20 pacientes é provavelmente insuficiente para que se detecte todas as alterações que possam estar presentes nos circuitos fronto-tálamo estriatais de pacientes com TDAH.

Assim, estes dados devem ser analisados com necessária cautela. Entre os aspectos que podem estar relacionados ao tamanho amostral, encontra-se a ocasional discrepância hemisférica de alterações metabólicas que encontramos nesta população e discutimos a seguir. Em função disto, permitimo-nos na discussão uma certa extrapolação dos resultados, valorizando muito mais o contexto do nível anatômico em si do que se os achados eram uni ou bilaterais ou mesmo se eram concordantes quanto ao hemisfério envolvido. Estudos futuros poderão mostrar até que ponto nossas inferências são válidas ou se efetivamente existem peculiaridades metabólicas com especificidade hemisférica no TDAH.

Uma análise mais detalhada das alterações permite inferências mais refinadas sobre sua topografia e natureza. Nas regiões pré-frontais (CFVM), quando ajustado para o efeito das co-morbidades, encontramos uma interessante associação entre redução discreta, porém significativa da razão mI/Cr e aumento da razão NAA/Cr. A redução da razão mI/Cr que observamos na CFVMD corrobora os achados de Moore e colaboradores (2006) e sugere interferências com a cascata de sinalização intra-celular do AMP cíclico. Essa interferência no sistema de segundos mensageiros, por sua vez, levaria a alterações no ciclo energético nestas regiões (Kandel, 2000; Malhi et al., 2002; Moore et al., 2006). As alterações colinérgicas e glutamatérgicas, que encontramos mais evidentes nos pacientes com o subtipo combinado, também apresentam estreita relação com o ciclo energético neuronal, também, devido às suas relações com segundos mensageiros (Brandão & Domingues, 2002; Cooper et al., 1996;

Malhi et al., 2002; Moore et al., 2000). A isso, podemos associar as alterações da razão NAA/Cr, que encontramos elevada no CFVM esquerdo do grupo de pacientes com TDAH. Possivelmente, o NAA também esteja diretamente envolvido no metabolismo energético neuronal, através da via do ciclo do ácido cítrico (Moffett et al., 2006), podendo estar interferindo nas funções cognitivas superiores (Yeo et al., 2006). Tomadas em conjunto, estas alterações que encontramos, alinham-se com a proposta mais ampla de Todd & Botteron (2001), assim como de Russel e colaboradores (2006) que o TDAH corresponderia a uma síndrome de déficit energético em, pelo menos, alguns pontos das vias fronto-estriatais.

Por outro lado, nossos achados também se alinham com dados recentes da literatura de que pacientes com TDAH podem apresentar taxas elevadas de NAA/Cr no córtex pré-frontal, quando comparados a controles normais (Castillo et al., 1998; Curvoisie e colaboradores, 2004; e Brandão & Domingues, 2004). Como o NAA reflete o estado funcional neuronal, é bastante intrigante o fato de a razão NAA/Cr estar elevada no CFVM destes pacientes, especialmente levando-se em conta a redução quase homogênea do NAA em vários outros transtornos neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia, os transtornos do humor as epilepsias, sem contar as doenças mais classicamente degenerativas (Moffett et al., 2006; Steen et al., 2005). Uma possível explicação nos é subsidiada pelos achados de Harte que, após prolongada administração de haloperidol, observou à ^1H ERM, um significativo aumento do NAA estriatal. Possivelmente isso esclareça o aumento do NAA nos pacientes com TDAH, particularmente no CFVM. Baseamo-nos, para esta extrapolação, no paradigma dopaminérgico do TDAH (Spencer et al., 1995): uma hipofunção dopamiérgica causando elevação da razão NAA/Cr. O oposto ocorre na esquizofrenia (Moffett et al, 2006), onde o paradigma é uma hiperfunção dopaminérgica. Visto desta maneira, os níveis do NAA poderiam servir de marcadores biológicos para os diferentes subtipos de TDAH.

Portanto, nossos resultados sugerem que pacientes com TDAH apresentam um déficit energético sutil não associado à lesão ou perda neuronal nas regiões pré-frontais. Essa perspectiva apoiaria o postulado de autores como Barkley (1997) de que o TDAH representa uma alteração maturacional, ou seja, do desenvolvimento das regiões pré-frontais e circuitos anatômicos associados. Além disto, a combinação de redução da razão mI/Cr e aumento da razão NAA/Cr poderia associar-se à maior resistência ao tratamento farmacológico com lítio e valproato em crianças com TDAH co-mórbido com transtorno de humor bipolar (Moore et al.,

2006), uma vez que estes dois fármacos atuam reduzindo os níveis de mio-inositol (mI) o que poderia piorar os sintomas de TDAH (Davanzo et al., 2001; Moore et al., 2001, 2006).

É interessante, também, a possibilidade de que a elevação da razão NAA/Cr nas regiões pré-frontais, embora indicativa de preservação da viabilidade neuronal, tenha um papel fisiopatogênico de alguma forma associado a alterações no funcionamento dessas regiões. Corroborando essa possibilidade, estão os estudos de Yeo e colaboradores (2003) que encontraram uma correlação entre as taxas de NAA no córtex pré-frontal de pacientes com TDAH e resultados de testes que medem habilidades atencionais (*continuous performance test*). Como discutiremos abaixo, a elevação de NAA/Cr também se associou à piora na performance dos nossos pacientes no WCST, embora esta correlação tenha sido observada com esta alteração metabólica em gânglios da base. “Uma possível explicação nos é subsidiada pelos achados de Harte que, após prolongada administração de haloperidol, observou à ¹H ERM, um significativo aumento do NAA estriatal. Possivelmente isso esclareça o aumento do NAA nos pacientes com TDAH, particularmente no CFVM. Baseamo-nos, para esta extrapolação, no paradigma dopaminérgico do TDAH (Spencer et al., 1995): uma hipofunção dopamiérgica causando elevação da razão NAA/Cr. O oposto ocorre na esquizofrenia (Moffett et al, 2006), onde o paradigma é uma hiperfunção dopaminérgica. Visto desta maneira, os níveis do NAA poderiam servir de marcadores biológicos”.

Por fim, talvez seja importante frisar que alguns outros autores encontraram resultados discrepantes dos discutidos acima quanto ao NAA em pacientes com TDAH. Notadamente, Hesslinger e colaboradores (2001) encontraram o NAA absoluto reduzido nas regiões frontais destes pacientes. Entretanto, esses autores avaliaram um número bem menor de pacientes (seis pacientes versus vinte avaliados em nosso estudo), e é incerto o quanto o tamanho da amostra pode ter interferido nos resultados.

Na mesma linha dos achados nas regiões pré-frontais, encontramos também uma redução da razão mI/Cr no núcleo caudado esquerdo (NCE) dos pacientes com TDAH em relação aos controles. Na nossa opinião, essa concordância metabólica em estruturas sinápticamente conectadas, formando circuitos bem estabelecidos, aumenta a validade e confiabilidade dos achados e fornece um suporte ainda maior para a hipótese do TDAH como um déficit energético nos circuitos fronto-estriatais. O fato de que a redução da razão mI/Cr ser no NCE e no CFVMD (ou seja, em hemisférios distintos) provavelmente relaciona-se à sutileza destas alterações e ao tamanho talvez ainda pequeno de nossa amostra. Isto confirma a participação das vias fronto-estriatais neste tipo de transtorno.

Interessantemente, embora nós não tenhamos encontrado alterações do NAA nos núcleos estriatais, Jin e colaboradores (2001) mostraram uma redução na razão NAA/Cr nestas estruturas. Embora os dados desses autores necessariamente devam ser vistos como preliminares, se confirmados indicariam que, ao contrário das regiões pré-frontais, no estriato de pacientes com TDAH poderia haver algum tipo de componente lesional. Nesse sentido, poder-se-ia hipotetizar sobre a relação de lesões estruturais peri-natais nos núcleos estriatais com o desenvolvimento da sintomatologia típica do TDAH (Toft, 1999). Por fim, não encontramos alterações metabólicas nos nossos pacientes nas estruturas talâmicas estudadas, ao menos analisando-se a amostra como um todo. Conforme revisaremos mais adiante, discretas alterações no tálamo ajudaram na diferenciação metabólica entre os subtipos de TDAH. Entretanto, a literatura também é bastante limitada no que tange a alterações da espectroscopia talâmica no TDAH.

7.2 PERFIS METABÓLICOS DE ESTRUTURAS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS DIFERENCIARAM PACIENTES COM OS SUBTIPOS DESATENTO E COMBINADO DE TDAH E CONTROLES

O primeiro achado importante a ser discutido neste ponto – e necessariamente relacionado à discussão anterior, envolvendo a comparação de pacientes com TDAH como um todo e controles – é que a redução significativa da razão mI/Cr na região pré-frontal deveu-se aos indivíduos com TDAH-C (Tabela 8). Analisando-se os dados quantitativos da razão mI/Cr ao longo do circuito fronto-estriatal, observa-se nas regiões pré-frontais um gradiente que progride dos pacientes com TDAH-C para os desatentos e destes para os combinados. Ou seja, os valores são mais baixos nos indivíduos TDAH-C e mais elevados nos controles, observando-se valores intermediários nos TDAH-D.

Talvez pelo tamanho amostral de cada subtipo, não houve diferença significativa quanto a essa razão metabólica entre os indivíduos TDAH-D e os controles. De qualquer forma, esses dados sugerem que as postuladas alterações no metabolismo energético nas regiões pré-frontais são mais significativas nos indivíduos com a forma combinada do TDAH.

Já nos núcleos estriatais, quando analisamos os subtipos de TDAH, encontramos alterações metabólicas específicas e distintas daquelas encontradas quando analisamos o grupo de pacientes como um todo. Especificamente, o achado mais importante foi um aumento da razão Glx/Cr no NCE dos pacientes com TDAH-C comparados tanto com os puramente desatentos quanto com os controles.

A revisão da literatura mostra que os autores são unânimes em considerar elevações na razão Glx/Cr como indicativa de disfunção do metabolismo neuronal, o que estaria associado ao efeito excitotóxico do glutamato e da glutamina (Carrey et al., 2003; Courvoisier et al., 2004; MacMaster et al., 2003). Entretanto, a maioria (senão a totalidade dos autores que encontraram alterações no metabolismo glutamatérgico à EMR em pacientes com TDAH) relataram essas alterações quando comparando um grupo de pacientes com TDAH como um todo e controles normais, ou seja, sem diferenciar em subtipos.

Do ponto de vista prático, esse nosso achado, de que apenas os pacientes com TDAH-C apresentavam elevação na razão Glx/Cr no estriado, sugere que isto os diferencia quimicamente dos desatentos. O fato de que esses últimos tenham razões Glx/Cr similares aos controles, possivelmente explique a razão de não termos encontrado diferença significativa quando analisamos a amostra de TDAH como um todo (tabela 5). Além disso, esse nosso

achado sugere que na maioria dos estudos da literatura indicados, os pacientes incluídos com TDAH possivelmente tinham, em sua maioria, a forma combinada do transtorno.

Assim, esse nosso achado diferencial da razão Glx/Cr nos pacientes com a forma combinada (e não com a forma desatenta) corresponde a um refinamento metabólico que pode se mostrar como uma espécie de marcador biológico para a diferenciação entre os subtipos de TDAH. Um suporte adicional a essa possibilidade está o fato de que, novamente, os valores metabólicos comportaram-se como um gradiente, com níveis mais elevados no NCE dos pacientes com o subtipo combinado, decrescendo (ou seja, normalizando-se) em direção aos controles.

Por fim, o achado de que a relação Co/Cr, também indicativa de disfunção no metabolismo energético mitocondrial (Moore et al., 2000) estava significativamente elevada especificamente nos pacientes com o subtipo combinado de TDAH aponta na mesma direção, também contribuindo para a diferenciação entre os subtipos (tabela 10).

7.3 AS CORRELAÇÕES ENCONTRADAS ENTRE A SEVERIDADE DOS SINTOMAS E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS FORNECEM UM SUPORTE INDEPENDENTE AOS RESULTADOS ENCONTRADOS NOS CIRCUITOS FRONTO-TÁLAMO-ESTRIATAIS

Corroborando os dados discutidos acima, nosso estudo mostrou que as alterações metabólicas nas estruturas estudadas dos circuitos fronto-tálamo-estriatais também correlacionaram-se com a dimensão ‘severidade dos sintomas de TDAH’ e não ‘apenas’ com os subtipos (tabela 11). Ou seja, houve uma correlação inversa entre o pico da razão mI/Cr em estruturas frontais e estriatais e a severidade dos sintomas (quanto menor a razão mI/Cr, mais severos os sintomas), sugerindo que realmente o mI/Cr é um marcador de disfunção na vias fronto-estriatais do TDAH (Moore et al., 2006). Na mesma linha, e concordando com os resultados qualitativos discutidos acima, houve uma correlação direta entre a razão Glx/Cr nas estruturas subcorticais e a severidade dos sintomas: quanto maior a atividade glutamatérgica, mais severo o quadro clínico.

Esses dados mostram uma interessante congruência qualitativa (subtipos) e quantitativa (severidade) nas alterações metabólicas em estruturas dos circuitos fronto-tálamo estriatais. Isto, na nossa opinião, confere uma validade biológica a três aspectos importantes: (i) que o TDAH é, efetivamente, um transtorno neuropsiquiátrico; (ii) que estruturas dos

circuitos fronto-tálamo-estriatais estão alteradas neste transtorno; (iii) que os subtipos combinado e desatento efetivamente diferem entre si, talvez dando suporte à contenção clínica de que representam entidades distintas.

8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Os resultados relatados nesse estudo devem ser analisados no contexto de algumas limitações metodológicas. O tamanho amostral desse estudo e dos demais nessa área de investigação costuma ser pequeno. O emprego de uma correção para comparações múltiplas eliminaria a significância das diferenças observadas. No entanto, a correção seria excessivamente conservadora em um estudo que pretende contribuir na descrição de diferenças bastante sutis.

Vale destacar que as diferenças observadas ocorreram no sentido esperado, incluindo a presença de um gradiente nas razões dos metabólitos nas três áreas com maior alteração no subtipo combinado. Outro aspecto limitante decorreu da impossibilidade do nosso scanner obter as mensurações absolutas dos neurometabólitos: N-acetilaspártato, colina, creatina, Glx (glutamato, glutamina, GABA), e o mio-inositol, como as empregadas nos estudos conduzidos pelos grupos liderados por Caetano (2005), Elst (2001) e Hesslinger (2001). No entanto, diversos outros estudos, igualmente recentes (Carrey et al., 2002, 2003; Castillo et al., 1998; Courvoisier et al., 2004; Fayed & Modrego, 2005; Jin et al., 2001; MacMaster et al., 2003; Moore et al., 2000), seguem empregando as razões destes metabólitos relacionados com a creatina. Portanto, não há unanimidade no que se refere ao emprego das mensurações metabólicas absolutas.

O fato de termos realizado aquisições de diversas áreas cerebrais impossibilitou o emprego de voxel único.

9 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Nossos achados apóiam a conceitualização do subtipo combinado de TDAH como sendo distinto da forma desatencional, podendo servir de diretriz para o acompanhamento de pacientes adolescentes e adultos ao longo de seu tratamento. Os pacientes do subtipo combinado, por se apresentarem com uma maior severidade sintomatológica, possivelmente requeiram abordagens terapêuticas específicas. De particular interesse clínico, no que tange à importância da mensuração da razão do mio-inositol, relaciona-se aos tratamentos farmacológicos de condições co-mórbidas (TDAH e transtorno bipolar), freqüentes nestes pacientes nos quais são empregados fármacos (lítio ou anticonvulsivantes) ou psicoestimulantes que, ao interferirem nesse metabólito, podem piorar uma das condições clínicas.

10 CONCLUSÃO

Pacientes com TDAH, especialmente o subtipo combinado, apresentam alterações metabólicas definidas (mioinositol, colina e Glx relacionados com creatina) em distintos níveis anatômicos, nos circuitos fronto-tálamo-estriatais. Esses achados sugerem uma diferenciação dos pacientes com TDAH-C em relação ao subtipo TDAH-D e ao grupo controle. Além disso, o fato de termos encontrado novas correlações entre severidade dos sintomas e alterações metabólicas nas mesmas estruturas fronto-tálamo-estriatais permite-nos sugerir que esse perfil neuroquímico, encontrado nestes circuitos, possa representar um marcador biológico para o subtipo combinado.

Tomadas em conjunto, estas alterações indicam que existe uma possibilidade de que o TDAH-C seja, pelo menos em parte, o resultado de um maior déficit energético nas vias fronto-estriatais, comprometendo múltiplos circuitos e neurotransmissões envolvidos nesse processo. Finalmente, esses achados dão suporte à hipótese que propõe a classificação do subtipo combinado como sendo nosologicamente distinto da forma desatenta mais branda e com perfis metabólicos similares aos do grupo controle.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases”, *3ed edition* (DSM-III). Washington, DC: APA, 1980.

_____, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases”, *3ed edition-revised* (DSM-III-R). Washington, DC: APA, 1987.

_____, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases”, *4th edition* (DSM-IV). Washington, DC: APA, 1994.

ABBOTT C & BUSTILLO J. What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Cur Opin Psychiatry* 2006;19:135- 139.

ADLER LA; RESNICK S; KUNZ M, DEVINSKY O. Open-Label Trial of Venlafaxine in Adults With Attention Deficit Disorder. *Psychopharmacology Bulletin*. 1995; 31(4): 785-788.

ADLER CM; DELBELLO MP; SCHMITHORST V; HOLLAND S; STRAKOWSKI SM. Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar Disorders*. 2005;7:577-588.

AMARAL AH; GUERREIRO MM. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: Proposta de Avaliação Neuropsicológica para Diagnóstico. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(4): 884-888.

ANDO K; TAKEI N; MATSUMOTO H; IYO M; ISODA H; MORI N. Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*. 2002;57: 273-279.

ANDREASEN, N. Linking Mind and Brain in the Study of Mental Illness: A Project for a Scientific Psychopathology. *Science*, 1997; Vol. 275: 1586-1593.

AUER, DP; WILKE, M; GRABNER, A; HEIDENREICH, JO; BRONISCH, T; WETTER, TC. Reduce NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by ¹H-MRS and tissue segmentation. *Schizophrenia Research*, 2001; 52: 87-89.

BEDARD A-C; ICKOWICZ A; TANNOCK R. Methylphenidate Improves Stoop Naming Speed, But Not Response Interference, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J. of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2002; Volume 12, Number 4:301-309.

BARKLEY RA; GRODZINSKY G; DUPAUL GJ. Frontal Lobe Functions in Attention Disorder With and Without Hyperactivity: A Review and Research Report. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1992;20 (2): 163-188.

BARKLEY RA. Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychological Bulletin*. Vol 121. Nº 1. 1997.p.65-94.

BEAR MK; CONNORS BW; PARADISO MA. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. 2ª Edição. Porto Alegre: ARTMED, 2002. p.638-773.

BEDARD A-C; ICKOWICZ A; TANNOCK R. Methylphenidate Improves Stroop Naming Speed, But no Response Interference, In Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J. of Child and Adolesc. Psychopharmacology*. 2002; 12, 4:301-309.

BERTOLINO A; SCIOTA D; BRUDAGLIO A; BLASI G; BELLOMO A; ANTONUCCI N; CALLIOTT JH; GOLDBERG TE; SCARABINO T; WEINBERGER DR; NARDINI M. Working Memory Deficits and Low Levels of N-Acetylaspartate in Patients With Schizophreniform Disorder. *Am J Psychiatry*, 2003; 160:483-489.

BIEDERMAN J; KWOM A; ALEARDI M; CHOUIMARD V-A; MARINO T; COLE H; MICK E; FARAONE SV. Absence of Gender Effects on Attention Déficit Hyperactivity Disorder: Finding in Nonreferred Subjects. *Am J Psychiatry*. 2005. 162:6.1083-1089.

BIEDERMAN J ; FARAONE SV ; SPENCER T ; WILENS T ; NORMAN D ; LAPEY K A et al. Patterns of Psychiatric Comorbidity, Cognition, and Psychosocial Functioning in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*.1993; 150: 12. 1792-1798.

BIEDERMAN J; WILENS T; MICK E; FARAONE S; WEBER W; CURTIS S; THORNELL A; PFISTER K; JETTON JG; SRIANO J. Is ADHD a Risk For Psychoactive Substance Use Disorders? Findings From A Four-Years Prospective Follow-Up Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1997; 36 (1): 21-29.

BIEDERMAN J; WILENS T; MICK E. Proctective effects of ADHD pharmacotherapy on subsequent substance abuse; a longitudinal study. *Pediatrics* 1999, vol.104 (2), p. 20.

BIEDERMAN J; MICK E; FARAONE S. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attentional Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:816-818.

BIEDERMAN J; FARAONE SV. The Massachusetts General Hospital Studies of Gender Influences on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youth and Relatives. *Psychiatry Clinic North American*. 2004 Jun; 27(2): 225-232.

BRANDÃO L; DOMINGUES RC. *Espectroscopia de Prótons do Encéfalo: Princípios e Aplicações*. Editora Revinter Ltda. Rio de Janeiro, RJ. 2002. p. 182-184.

BROWN TE. "Attentional-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. 2000. 79-342.

BROWN TE. Atomoxetine and Stimulants in Combination for Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Four Case Reports. *J. of Child and Adolesc. Psychopharmacology*. 2004; 14(1): 129-136.

BUSATTO G; GARRIDO GEJ; CRIPPA JAS. Neuroimagem em Psiquiatria. *In Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 157-172.

BYMASTER FP; KATNER JS; NELSON DL, HEMRICK-LUECKE SK, THRELKELD PG, HEILIGENSTEIN JH, et al. Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002- Vol. 27, Nº5: 609-711.

CAETANO SC; FONSECA M; OLVERA RL; NICOLETTI M; HATCH JP; STANLEY JA; et al. Próton spectroscopy study of left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. *Neuroscience Letters*. 2005;384:321-326.

CAPDEVILA-BROPHY C; ARTIGAS-PALLARÉS J; RAMIREZ-MALLAFRÉ A; LOPEZ-ROSENDO M; OBIOLS-LLANDRICH J.E. Fenótipo neuropsicológico do transtorno de deficit atencional/hiperatividade: ¿existen diferencias entre los subtipos?. *Revista de Neurologia*, 2005; 40 (supl 1): S17-S23.

CARREY N; MACMASTER FP; SPARKES SJ; KHAN SC; KUSUMAKAR V. Glutamatergic Changes with Treatment in Attention deficit Hyperactivity Disorder: A Preliminary Case Series. *J. of Child and Adolesc. Psychopharmacology*. 2002, V 12, Nº 4:331-336.

CARREY N; MACMASTER FP; FOGEL J; SPARKES SJ; WASCHBUSCH D; SULLIVAN S; SCHIMIDT M. Metabolite Changes Resulting from Treatment in Children with ADHD: a 1H-MRS Study. *Clinical Neuropharmacology*. 2003. Vol 26, Nº 4:218-221.

CARROL KM; ROUNSAVILLE BJ. History and Significance of Childhood Attention Deficit Disorder in Treatment-Seeking Cocaine Abusers. *Comprehensive Psychiatry*. 1993. Mar-April; 34 (2): 75-82.

CASEY BJ; CASTELLANOS FX; GIEDO JN; MARSH WL; HAMBURGER SD; SCHUBERT AB; VAYSS YC; VAITUZIS AC; DICKSTEIN DP; SARFATTI SE; RAPOPORT JL. Implication of Right frontostriatal Circuitry in Response Inhibition and Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1997, 36;3:374-383.

CASTELLANOS FX; GIEDD JN; BERQUIN PC; WALTER JM; SHARP W; TRAN T; VAITUZIS AC; BLUMENTHAL JD; NELSON J; BASTAIN TM; ZIDJENBOS A; EVANS AC; RAPOPORT JL. "Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging in Girls with Attentional-Deficit/Hiperactivity Disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 2001; Vol. 58: 289-295.

CASTELLANOS FX; LEE PP; SHARP W; JEFFRIES NO; GREENSTEIN DK; CLASEN LS; BLUMENTHAL JD; JAMES RS; EBENS CL; WALTER JM; ZIJDENBOS A; EVANS AC; GIEDD JN; RAPOPORT JL. Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 2002. Vol. 288; Nº 14: 1740-1748.

CASTELLANOS FX; TANNOCK R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endofenotypes. *Nat. Rev. Neurosci*. 2002;3:617-28.

CASTELLANOS XF. Proceed, with caution: SPECT Cerebral blood flow studies of children and adolescents with ADHD. *The Journal of Nuclear Medicine* 2002; 43: 1630-1633.

CASTILLO M; KWOCK L; COURVOISIE HE; HOOPER S; GREENWOOD RS. Proton MR spectroscopy in psychiatric and neurodevelopmental childhood disorders. *Neuroimaging Clinics of North America*. November 1998;Vol 8, nº 4: 901-4.

CASTILLO JO; MARTINEZ HR; TORO OL. La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3(4): 207-210.

COOPER JR; BLOOM FE; ROTH RH. The Biochemical Basis of Neuropharmacology 7ª Ed. Oxford University Press. New York. 1996. p.9-81.

COHEN RA; SALLOWAY S; ZAWACKI T. Aspectos neuropsiquiátricos dos transtornos de atenção. In Yudofsky SC & Hales RE. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4ª edição. Porto Alegre: Artemed, 2006. p. 253-446.

CURVOISIE H; STEPHEN R; HOOPER SR; FINE C; KWOCK L; CASTILLO M. Neurometabolic Functioning and Neuropsychological Correlates in Children with ADHD-H: Preliminary Findings. *J. Neuropsychiatry Clin. Neuroscience*. N 16:1. 2004:63-69.

DAMÁSIO AR. (2). *O Erro de Descartes: emoção, razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras, 2003. p. 197-253.

DAMÁSIO AR. *Em Busca de Espinosa: prazer e dor na ciência dos sentimentos*. São Paulo, SP: Companhia das Letras, 2004. 358 páginas.

DAVANZO P ; THOMAS A ; YUE K ; OSHIRO T ; BELIN T ; STROBER M, et al. Decreased Anterior Cingulate Myo-inositol/Creatine Spectroscopy Resonance with Lithium Treatment in Children with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:359-369.

DENCKLA MB. Learning Disabilities and Attention-Deficit/Hyperactivity disorder in Adults: Overlap With Executive Dysfunction. In, Brown TE. *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents, and Adults*. American Psychiatric Press Inc. Washington, DC. 2000. p. 297-318.

ELST LT; THIEL T; HESSLINGER B; LIEB K; BOUIS M; HENNING J; EBERT D. Subtle Prefrontal Neuropathology in a Pilot magnetic resonance Spectroscopy Study in Patients With Borderline Personality Disorder. *The J Neuropsych and Clinic Neurosciences*. 2001; 13: 511-514.

FARAONE SV; SERGEANT J; GILLBERG C; BIEDERMAN J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2(2):104-13.

FARAONE SV; BIEDERMAN J; SPENCER T; WILENS T; SEIDMAN LJ; MICK E; DOYLE AE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults: An Overview. *Society of Biological Psychiatry*. 2000; 48:48-9.

FAYED N; MODREGO PJ. Comparative Study of Cerebral White Matter in Autism and Attention-deficit/Hyperactivity Disorder by Means of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Academic Radiology*. May 2005; Vol 12 (5):566-569.

FLINDLING RL; SCHWARTZ MA; FLANNERY DJ; MANOS MJ. Venlafaxine in Adults With Attention-Deficity/Hyperactivity Disorder: An Open Clinical Trial. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 (5):184-189.

FREIRE ACC; PONDÉ MP. Estudo Piloto da Prevalência do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade entre Crianças Escolares na Cidade do Salvador, Bahia, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2-B):474-478.

FRIEDMAN SR; RAPPORT LJ; LUMLEY M; TZELEPIS A; VOORHIS VV; STETTNER L; KAKAATI L. Aspects of social and Emotional Competence in Adult Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology* 2003, Vol. 17. Nº 1:50-58.

FUJIMOTO T; NAKANO T; TAKANO T; TAKEUCHI K; YAMADA K; FUKUZAKO T; AKIMOTO H. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Basal Ganglia in Chronic Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1996;40:14-18.

GAZZANIGA MS; IVRY RB; MANGUN GR. *Neurociência Cognitiva: A Biologia da Mente*. Segunda Edição. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 517-554.

GREVET EH; BAU CHD; SALGADO CAI; FISHER AG; KALIL K; VICTOR MM; GARCIA CR; SOUSA NO; ROHDE LA; BELMONTE-DE-ABREU P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attentio-deficit/hyperactivity disorder- support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 12 May 2006/ Published online.

GREVET EH; BAU CHD; SALGADO CA; FISHER AG; KALIL K; VICTOR MM; GARCIA CR et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Jun;63(2A):307-10.

GIL R. *Neuropsicologia*. Segunda Edição. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda, 2002. Cap 13. p. 156-170.

GOLDBERG E. *O cérebro Executivo: Lobos Frontais e a Mente Civilizada*. Rio de Janeiro: Imago Editora, 2002. p. 43-170.

GOPNIK A & ASTINGTON JW. Children's Understanding of Representational Change and Its Relation to the Understanging of False Belief and the Appearance-Reality Distinction. *Child Development*, 1988, 59;26-37.

GRIEVE J. *Neuropsicologia em Terapia Ocupacional. Exame da Percepção e Cognição*. 2ª Edição. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda, 2005. 165 pg.

GRODZINSKY GM; BARKLEY RA. Preditive Power of Frontal Lobe Tests in the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Clinical Pharmacologist*, 1999.Vol. 13. Nº 1 pp. 12-21.

HAINES DE. *Fundamental of Neuroscience*. Churchill Livengstone, New York, 1997, p. 363-378.

HARTE MK; BACHUS SB; REYNOLDS GP. Increase N-acetylaspartate in rat striatum following long-term administration of haloperidol. *Schizophr. Res.*, 2005;75 (2-3):303-308.

HECHTMAN L. Subgroups of Adult Outcome of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. In Brown TE. "Attentional-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. 2000. p. 437-454.

HENDREN RL; BACKER I; PANDINA GJ. Review of Neuroimaging Studies of Child and Adolescent Psychiatric Disorders From the Past 10 Years *J. Am. Child Adolesc Psychiatry*. 2000. 39(7): 815-828.

HESSLINGER B; THIEL T; ELST LT; HENNING J; EBERT D. "Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo ¹H-magnetic resonance spectroscopy". *Neurosc Letters* 2001;304: 117-119.

HUDZIAK JJ. Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In Brown TE. Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents, and Adults. American Psychiatric Press Inc. Washington, DC. 2000.

ISQUIERDO I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002.

JENSEN PS; MRAZEK D; KNAPP PK; STEINBERG L; PFEIFFER C; SCHOWALTER J; SHAPIRO T. Evolution and Revolution in Child Psychiatry: ADHD as a Disorder of Adaptation. *J. Am. Child Adolesc Psychiatry*. 1997. 36(12): 1672-1679.

JENSEN PS; HINSHAW SP; SWANSON JH; GREENHILL LL; CONNER CK; ARNOLD LE et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): Implications and Applications for Primary Care Providers. *Developmental and Behavioral Pediatrics* February 2001, Vol. 22, N° 1: 60-73.

JIN Z; ZANG YF; ZENG YW; ZHANG L; WANG YF. Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorders: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosc Letter*. 2001 Nov 23;315(1-2):45-8.

KANDEL ER; SCHWARTZ JH; JESSEL TM. *Fundamentos da Neurociência e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabarra Koogan, 2000. 97-145.

KATES WR; FREDERIKSE M; MOSTOFSKY SH; FOLLEY BS; COOPER K; MAZUR-HOPKINS P; KOFMAN O; SINGER HS; DENCKLA MB; PEARLSON GD; KAUFMANN WE. MRI parcellation of frontal lobe in boys with attention hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2002. 116:63-81.

KESSLER RC; CHIU WT; DEMLER O; MERIKANGAS KR; WALTERS EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617-627.

KLEIN RG; ABIKOFF H; HERCHTMAN; WEISS G. Design and Rationale of Controlled Study of long-term Methylphenidate and Multimodal psychosocial Treatment in Children With ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* July 2004;43(7):792-801.

KLORMAN R; HAZEL-FERNANDEZ L; SHAYWITZ SE; FLETCHER J; MARCHIONE KE; HOLAHAN JM STUEBING KK; SHAYWITZ BA. Executive Function Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder are Independent of Oppositional Defiant or Reading Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999. 38(9): 1148-1155.

KOOIJ JJS; BUITELAAR JK; VAN DEN OORD EJ; FURER JW; RIJNDERS CAT; HODIAMONT PPG. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med.* 2005;35:817-827.

KOZIOL LF. Attention deficit disorder, frontal lobe syndromes, and related psychiatric disturbances. *In: Koziol LF, Stout CE (eds) The Neuropsychology of Mental Disorders,* Springfield, Charles C Thomas 1995, 52 – 79.

LAMPERT K & KINSLEY CH. *Neurociência Clínica- As Bases Neurobiológicas da Saúde Mental.* Porto Alegre: Artemed, 2006. 500 páginas.

LARSSON H; LICHTENSTEIN P; LARSSON J-O. Genetic Contributions to the development of ADHD Subtypes From Childhood to Adolescence. *J. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* August 2006, 45; 8: 973-981.

LAWRENCE V; HOUGHTON S; DOUGLAS G; DURKIN K; WHITING K; TANNOCK R. Executive function and ADHD: A comparison of Children's performance during neuropsychological testing and real-world activities. *Journal of Attention Disorders.*2004;7(3)137-148.

LEHOHIA M; KELLAWAY L; RUSSELL VA. NMDA Receptor Function in the prefrontal Cortex of a Rat Model for Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Metabolic Brain Disease.* 2004;Vol. 19 (1): 35-42.

LENT R. *Cem Bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências.* São Paulo: Editora Atheneu, 2001. 698 páginas.

LÓPEZ-CAMPO GX; GOMES-BETANCOUR LA; AGUIRRE-ACEREDO DC; PUERTA IC; PINEDA DA. Componentes de las pruebas de atención y función ejecutiva en niños con trastorno de atención/hiperactividad. *Rev Neurologia* 2005; 40 (6):331-9.

LUNDY-EKMAN L. *Neurociência: Fundamentos para reabilitação.* Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004. p.351-371.

MCGOUGH JJ; BARKLEY RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1948 – 1956.

MACMASTER FP; CARREY N; SPARKES S; KUSUMAKAR V. Proton spectroscopy In medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biolog Psychiatry.* 2003 Jan 15;53(2):184-7.

MALHI GS; VALENZUELA M; WEN W; SACHDEV P. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002; 36:31-43.

MANNUZZA S; GITTELMAN KLEIN R; BONAGURA M; MALLOY P; GIAMPINO TL; ADDALI KA. Hyperactive boys almost grown-up: V Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:77-83.

MANNUZZA S; KLEIN RG; MOULTON JL. Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Attent Disorder*. 2003; 7:93-100.

MARTINS SO. *Avaliação da pausa na administração de metilfenidato no fim de semana em crianças e adolescentes do sexo masculino com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: um estudo de eficácia e tolerabilidade*. Dissertação em nível de mestrado. Porto Alegre. 2002.

MASON GF; BEHAR KL; KRYSTAL JH; ROTHMAN DL. Aplicação da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. *Revista Brasileira de psiquiatria*. 2001; 23 (supl 1): 6-10.

MCBURNETT K; PFEIFFENER LJ; WILLCUT E; TAM L; LERNER M; OTTOLINI YL; FURMAN MB. Experimental Cross-Validation of *DSM-IV* Types of Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1999, 38 (1):17-24.

MERCUGLIANO M. "What is Attentional-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Pediatric Clinic North American*. 1999 October; 46 (5): 831-43.

MESULAN M-M "Principles of behavioral and cognitive neurology". 2º ed. Oxford University Press, 2000. p. 41-91.

MEYER SE; CARLSON GA; WIGGS EA; MARTINEZ PE; RONSAVILLE DA; KLIME-DOUGLAS B; GOLD PW; RADKE-YARROW M. A Prospective Study of Association among Impaired Executive Function, Childhood Attentional Problems, and the Development of Bipolar Disorder. *Development and Psychopathology*. 2004; 16: 461-476.

MOFFETT JR; TIEMAN SB; WEINBERG DR; COYLE JT; NAMBOODIRI AMA. N-Acetilaspargate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervouse Sistem. *Advances In Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA. 2006. Vol. 576: pp 7-26

MOORE CM; BREEZE JL; GRUBER SA; BABB SM; FREDERICK B DEB; VILLAFUERTE RA et al. Choline, mio-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy imaging study of anterior cingulated cortex. *Bipolar Disorder* 2000; 2:207-216.

MOORE CM; BIEDERMAN J; WOZNIAK J; MICK E; ALEARDI M; WARDROP M; DOUGHERTY M; HARPOLD T; HAMMERNESS P; RANDALL E; RENSHAW P. Differences in Brain Chemistry in Children and Adoscents With Attention Deficit

Hyperactivity Disorder With and Without Comorbid Bipolar Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:316-318.

NEWCORN JH; HALP JM. Attention-Deficit Disorders With Oppositionality and Agression. In Brown TE. "Attentional-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. 2000. p. 171-207.

NOVOTNY E; ASHWAL S; SHEVELL M. Proton magnetic resonance spectroscopy: an emerging technology in pediatric neurology research. *Pediatr Res*. 1998;44:1-10.

NYDÉN A; HJELMQUIST E; GILLBERG C. Autism spectrum and attention-deficit disorders in girls. Some neuropsychological aspects. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2000. 9: 180-185

O'DOHERTY J; DAYAN P; SCHULTZ J; DEICHMANN R; FRISTON K; DOLAN RJ. Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *Science*. 2004. Vol 304:452-454.

PALMINI A. *Síndromes Diencefálicas- Semiologia Neurológica*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2002. pp 427-432.

PLESSEN KJ; BANSAL R; ZHU H; WHITEMAN R; AMAT J; QUACKENBUSH GA; MARTIN L; DURKIN K; BLAIR C; ROYAL J; HUGDAHL K; PETERSON BS. Hippocampus and Amigdala Morphology in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. July 2006; Vol 63: 795-807.

PLISZKA SR. *Neurociência para o Clínico de Saúde Mental*. Porto Alegre: Artmed, 2004.p.117-132.

POETA LS; ROSA NETO F. Estudo Epidemiológico dos Sintomas do Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade e Transtorno de Comportamento em escolas da Rede Pública de Florianópolis usando a EDAH. *Rev Bras Psiquiatr* 2004. 26 (3); 150-155.

POLNCZYK GV; EIZIRIK M; ARANIVICH V; DENARDIN D; SILVA TL; CONCEIÇÃO TV et al. Interrater Agreement for the Schedule for Affetive Disorders and Schizophrenia Epidemiological Version for School-Age Children (K-SADS-E). *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2002;25:87-90.

PORTUGUEZ MW; CHARCHAT H. Avaliação Neuropsicológica do Lobo Frontal. In Costa J, Palmini A, Yacubian EM, Cavalheiro E. *Fundamentos Neuropsicológicos das Epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. Volume 2, São Paulo: Editora Lemos. 1998.

POSSA M A; SPANEMBERG L; GUARDIOLA A. Co-morbidades do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças Escolares. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2-B):479-483.

PROVENCHER SW. Estimation of Metabolite Concentrations from *In Vivo* Proton NMR Spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1993; 30:672-679.

RAPPORT LJ; VOORHIS VV; TZELEPIS A; FRIEDMAN SR. Executive Function in Adult Attention-Deficit- Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology* 2001, Vol. 15. Nº 4:478-491.

RAPPORT LJ; FRIEDMAN SR; TZELEPIS A; VOORHIS VV. Experienced Emotion and Affect Recognition in Adult Attention-Deficit- Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology* 2002.16 (1):102-110.

RATEY J. *O Cérebro: Um guia para o Usuário*. Rio de Janeiro: Objetiva Editora. 2002. 127-204.

ROHDE LA; BIEDERMAN J; BUSNELLO EA; ZIMMERMANN H; SCHMITZ M; MARTINS S; TRAMONTINA S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999. 38: 716-722.

ROHDE LA; MATTOS P. *Princípios e prática em TDAH- transtorno de déficit de atenção/hiperatividade*. Porto Alegre: Artemed, 2003. 236 páginas.

ROHDE LA; MIGUEL FILHO EC; BENETTI L; GALLOIS C; KIELLING C. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e na adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. *Rev Psiquiat. Clin.* 2004; 31 (3): 124-131.

RUBIA K; SMITH AB; BRAMMER MJ; TOONE B; TAYLOR E. Abnormal Brain Activation During Inhibition and Error Detection in Medication-Naïve Adolescents With ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1067-1075.

RUBIA K; OVERMEYER S; TAYLOR E; BRAMMER M; WILLIAMS A; SIMMONS C; ANDREY C; BULLMORE ET. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000; 24:13-19.

RUSSELL VA; OADES RD; TANNOCK R; KILLEEN PR; AUERBACH JG; JOHANSEN EB; SAGVOLDEN T. Response variability in Attention-Deficit hyperactivity Disorder: A Neuronal and Glial Energetics hypothesis. *Behavioral and Brain Functions*. 2006, 2:30. <http://behavioralandbrainfunctions.com/content/2/1/30>

SALGADO CAI. *Associação entre subtipos de TDAH em adultos e dimensões de temperamento*. Dissertação de Mestrado. UFRGS. Porto Alegre, 2004.

SCAHILL & SCHWAB-STONE M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York, NY; Guilford Press; 1998.

SCAHILL L; SCHWAB-STONE M; MERIKANGAS KR; LECKMAN JF; ZHANG H; KASL S. Psychosocial and Clinical Correlates of ADHD in a Community Sample of School-Age Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(8):976-984.

SCAHILL L; SCHWAB-STONE M. Epidemiology of ADHD in School-Age Children. *Child and Adolescent Psychiatric Clinic of North America*. 2000;9 (3):541-555.

SCHACHAR R; CROSBIE J; BARR C; ORNSTEIN T; KENNEDY; MALONE M; ROBERTS W; ICKOWICZ A; TANNOCK R; CHEN S; PATHARE T. Inhibition of Motor Responses in Sibling Concordant and Discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *A J Psychiatry* 2005; 162: 1076-1082.

SCHIMITZ, M. *Fatores Ambientais e Genéticos Associados ao Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade tipo Desatento: Avaliação de Fumo na Gestação e genes Dopaminérgicos e Noradrenérgicos*. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto alegre. 2005.

SCHIMITZ M; CADORE L; PACZKO M; KIPPER L; CHAVES M; ROHDE LA; MOURA C; KNIJNIK M. Neuropsychological Performance in DSM-IV ADHD Subtypes: An Explory Study With Untreated Adolescents. *Can J Psychiatry*, 2002, vol 47: 863-869.

SCHMITZ M, DENARDIN D, SILVA TL, PIANCA T, HUTZ M, FARAONE S, ROHDE LA. Smoking during pregnancy and ADHD inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1338-45.

SCHMITZ M, DENARDIN D, SILVA TL, PIANCA T, HUTZ M, FARAONE S, ROHDE LA. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1028-33.

SILVA, LFG. *Avaliação da encefalopatia neonatal em recém-nascidos a termo através da espectroscopia protônica por ressonância magnética*. Tese de Doutorado em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Novembro de 2004. Porto Alegre.

SPENCER T; BIEDERMAN J; WILENS T; PRINCE J; HATCH M; JONES J; HARDING M; FARAONE SV; SEIDMAN L. Effectiveness and Tolerability of Atomoxetine in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(5): 693-695.

SPENCER T; WILENS T; BIEDERMAN J; FARAONE SV; ABLON JS; LAPEY K. A Double-blind, Crossover Comparison of Methylphenidate and Placebo in Adults With Childhood-Onset Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*.1995. Vol. 52:434-443.

STEEN RG; OGG RJ. Abnormal high levels of brain N-acetylaspartate in children with sickle cell disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2005;26 (3):463-468.

STEEN RG; HAMER RM; LIEBERMAN JA. Measure of Brain Metabolites by ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2005. 30, 1949-1962.

SUN L; JIN Z; ZANG Y; ZENG Y; LIU G; SEIDMAN LJ; FARAONE S; WANG Y. Differences between attention-deficit disorder with and without hyperactivity: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Brain and Development*. 2005 Vol 27, N° 5: 340-344.

SWANSON JM; KRAEMER HC; HINSHAW SP; ARNOLD LE; CONNERS CK; ABIKOFF HB. Clinical relevance of primary findings of the MTA: success rates base don

severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2001;40:168-179.

SZOBOT CM; EIZIRIK M; CUNHA R; LANGLEBEN D; ROHDE L. Neuroimagem no transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperativo. *Rev Bras de Psiquiatria.* 2001; 23 (Suplemento) 1: 32-5.

SZOBOT CM; PECHANESKY F; ROHDE LC. Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperativo e uso de substâncias psicoativas. *SNC em Foco.* Fevereiro, 2006 Vol. 2. Nº 1: 7-13.

SZOBOT C, KETZER C, CUNHA RD, PARENTE MA, ACTON P, LENGLEBEN D, KAPCZINSKI F, ROHDE LA. The acute effect of methylphenidate on brain perfusion in male children and adolescents with ADHD: A randomized clinical trial. *Eur J Nuclear Med* 2003; 30: 423-426.

TANNOCK R, & BROWN TE. Attention-Deficit Disorders With Learning Disorders in Children and Adolescents. In Brown TE. "Attentional-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. 2000. p. 231-296

THAPAR A; O'DONOVAN M; OWEN MJ. Genetic of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Hum Mol Genet.* 2005 Oct 15;14 (2):275-282.

TEICHER MH; ANDERSON CM; POLCARI A; GLOD CA; MAAS LC; RENSHAW PF. Functional deficits in basal of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine.* 2000;6(4):470-473.

THÉBERGE J; AL-SEMAAN Y; DROST DJ; MALLA AK; NEUFELD RWJ; BARTHA R; MANCHANDA R; MENON R; DENSMORE M; SCHAEFER B; WILLIAMSON PC. Duration of untreated psychosis vs. N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study ar 4.0 Tesla. *Psychiatry Research: Neuroimaging.*2004 (131);107-114.

TODD RD; BOTTERON KN. Is Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder an Energy Deficit Syndrome? *Society of Biological Psychiatry.* 2001; 50: 151-158.

TOFT PB. Prenatal and Perinatal Striatal Injury: A Hypothetical cause of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder? *Pediat Neurology*1999; Vol. 21 Nº 3:602-610.

VAIDYA CJ; AUSTIN G; KIRKORIAM G; RIDLEHUBERT HW; DESMOND JE; GLOVER GH; GABRIELE JDE. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, Vol. 95, Nº 24: 14494-14499.

VOLKOW ND; DING Y; FOWLER J; LOGAN J; GATLEY S J; DEWEY; WANG GK; ASHBY C; LIEBERMANN J; HITZEMANN R; WOLF A. Is Methylphenidate Like Cocaine? Studies on Their Pharmacokinetics and Distribution in the Human Brain *Archives General Psychiatry* 1995, 52: 456-463.

VOLKOW ND; WANG GJ; FOWLER JS; LOGAN J; ANGRIST B; HITZEMANN R; LIEBERMAN J; PAPPAS N. Effects of Methylphenidate on Regional Brain Glucose Metabolism in Humans: Relationship to dopamine D2 Receptors. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 50-55.

WALLAUER AP; BICCA CH; SALGADO CA; NETO A; ZUBARAN C; PECHANSKY F; LEMOS N; FERREIRA PEMS. Transtorno por Déficit de Atenção com Hiperatividade e Abuso de Drogas na Adolescência. *Rev de Psiq do Rio Grande do Sul*. Agosto 1996;18(supl.): 162-169.

WEIGHT DG; BINGLER ED. "Neuroimaging in Psychiatry". *Psych Clinic North American*. 1998 December; 21 (4): 725-59, V.

WILENS TE; BIEDERMAN J; SPENCER TJ. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Across the Lifespan. *Annu. Rev. Med.* 2002. 53:113-131.

WILENS TE; FARAONE SV; BIEDERMAN J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. *JAMA, August 4, 2004; Vol 292, N° 5:619-623.*

WILENS TE; SPENCER TJ; BIEDERMAN J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder With Substance Use Disorders. In Brown TE. "Attentional-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. 2000: 319-340.

WOLRAICH ML; HANNAH JN; PINNOCK T; BAUGAERTEL A; BROWM J. Comparison of Diagnostic Criteria for Attention-Deficit Hyperactivity disorder in a county-wide Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(3): 319-324.

WOO BS, Rey JM: The validity of the DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:344-353.

YEO RA; HILL DE; CAMPBELL RA; VIGIL J; PETROPOULOS H; HART B; ZAMORA L; BROOKS WM. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Mar; 42(3):303-10.

YEO RA; BROOK WM; YUNG RE. NAA and Higher Cognitive Function in Humans. In Moffet JR, Tieman SB, Weinberg DR, Coyle JT, Namboodiri AMA. N-Acetylaspartate- A unique Neuronal Molecule in the Central Nervouse Sistem. *Advances In Experimental Medicine and Biology*. Springer Science+Business Media, Inc. USA. 2006. Vol. 576: pp 215-226

YUDOFISKY SC; HALES RE. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4ª edição. Porto Alegre: ARTMED, 2006. p.417-446.

12 ANEXOS

ANEXO A - Critérios da DSM-IV para diagnóstico do TDA/H

Desatenção (seis ou mais sintomas)

- a) Frequentemente não presta atenção ou comete erros por descuido nos deveres escolares, no trabalho ou em outras atividades.
- b) Frequentemente mostra dificuldade em manter a atenção em tarefas ou jogos.
- c) Com frequência se distrai devido a estímulos externos.
- d) Frequentemente parece não escutar o que lhe falam.
- e) Frequentemente não obedece às instruções e não completa deveres, tarefas escolares (sem ser devido a comportamento de oposição ou por dificuldade de entender as instruções).
- f) Frequentemente tem dificuldade em ser organizado em trabalhos ou outras atividades.
- g) Frequentemente evita, se incomoda ou se mostra relutante em envolver-se em tarefas que exijam um esforço mental prolongado (tais como deveres escolares ou trabalhos de casa).
- h) Frequentemente perde objetos necessários para suas atividades, por exemplo, deveres, lápis, livros ou outros utensílios.
- i) Esquece-se frequentemente de suas atividades diárias.

Hiperatividade – Impulsividade (seis ou mais sintomas)

- a) Frequentemente está mexendo com as mãos ou os pés ou se revira na cadeira.
- b) Frequentemente se levanta da cadeira em situações nas quais o esperado é que ficasse sentado.
- c) Frequentemente corre ou sobe em locais inadequados (em adolescentes ou adultos, pode se limitar a uma sensação subjetiva de inquietação).
- d) Frequentemente tem dificuldade em brincar ou praticar qualquer atividade de lazer sem promover agitação.
- e) Frequentemente age como se estivesse “elétrico” ou “a mil”.
- f) Frequentemente fala em excesso.
- g) Com frequência responde precipitadamente antes de ouvir a pergunta toda.
- h) Frequentemente tem dificuldade em esperar sua vez.
- i) Frequentemente interrompe ou se intromete na fala dos outros (por exemplo, invade conversa ou jogos de outros).

ANEXO B - Transtorno de Conduta: Definição-DSM-IV

A. Um padrão repetitivo e persistente de comportamento no qual são violados os direitos básicos dos outros ou normas ou regras sociais importantes apropriadas à idade, manifestado pela presença de três (ou mais) dos seguintes critérios nos últimos 12 meses, com pelo menos um critério presente nos últimos 6 meses. Significativos prejuízos sócio-acadêmico-profissionais.

Agressão a pessoa ou animais

- (1) Frequentemente provoca, ameaça ou intimida outros.
- (2) Frequentemente inicia lutas corporais.
- (3) Utilizou uma arma capaz de causar sério dano físico a outros.
- (4) Foi fisicamente cruel com pessoas.
- (5) Foi fisicamente cruel com animais.
- (6) Roubou com confronto com a vítima.
- (7) Forçou alguém a ter relações sexuais consigo

Destruição de propriedade

- (8) Envolveu-se deliberadamente na provocação de incêndio com a intenção de causar sérios danos.
- (9) Destruiu deliberadamente a propriedade alheia (diferente da provocação de incêndio).

Defraudação ou furto

- (10) Arrombou residência, prédio ou automóvel alheio.
- (11) Mentiu com frequência para obter bens ou favores ou para evitar obrigações legais (isto é: ludibria outras pessoas).
- (12) Roubou objetos de valor sem confronto com a vítima (por ex.: furto em lojas, mas sem arrombar ou invadir; falsificações).

Sérias violações das regras

- (13) Frequentemente permanece na rua à noite, apesar da proibição dos pais, iniciando antes dos 13 anos.

(14) Fugiu de casa à noite pelo menos duas vezes, enquanto vivia na casa dos pais ou lar adotivo (ou uma vez, sem retornar por um extenso período).

(15) Frequentemente gazeteia à escola, iniciando antes dos 13 anos de idade.

B.A perturbação no comportamento causa prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou profissional.

C.Se o indivíduo tem 18 anos ou mais, não são satisfeitos os critérios para o Transtorno de Personalidade Anti-Social.

Especificar tipo com base na idade de início:

Tipo com início infância: Início de pelo menos um critério característico de Transtorno de Conduta antes dos 10 anos de idade.

Tipo com início na adolescência: Ausência de qualquer critério característico de Transtorno de Conduta antes dos 10 anos de idade.

Especificar gravidade:

Leve: poucos problemas de conduta existem, além daqueles exigidos para fazer o diagnóstico. Os problemas de conduta causam apenas um dano pequeno aos outros.

Moderado: número de problemas de conduta e efeito sobre os outros são intermediários, entre leve e severo.

Severo: muitos problemas de conduta além daqueles exigidos para fazer o diagnóstico ou problemas de conduta que causam dano considerável a outros.

ANEXO C - Transtorno Desafiador Opositivo: Definição-DSM-IV

A. Padrão de comportamento negativista, hostil e desafiador com duração de pelo menos seis meses, durante os quais têm estado presentes quatro ou mais das seguintes características:

- (1) Costuma perder a paciência.
- (2) Costuma discutir com os adultos.
- (3) Costuma desafiar ativamente ou recusar-se a cumprir pedidos ou regras feitos pelos adultos.
- (4) Costuma aborrecer deliberadamente as pessoas.
- (5) Costuma culpar os outros por seus erros ou mau comportamento.
- (6) Costuma ser sensível ou aborrecer-se facilmente com os outros.
- (7) Costuma ficar zangado ou ressentido.
- (8) Costuma ser malvado e vingativo.

Obs: considerar o critério satisfeito apenas se o comportamento ocorre com maior frequência do que se observa tipicamente em indivíduos de idade e nível de desenvolvimento comparável.

B. O desequilíbrio do comportamento causa comprometimento clinicamente significativo das funções sociais, acadêmicas ou profissionais.

C. Os comportamentos não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Psicótico ou Transtorno do Humor.

D. Não são satisfeitos os critérios para Transtorno de Conduta e, se o indivíduo tem 18 anos ou mais, não são satisfeitos os critérios para Transtorno da Personalidade anti-Social.

ANEXO D - Transtorno de Abuso de Substâncias Psicoativas (DSM-IV)

O diagnóstico deve somente ser feito, caso três ou mais dos seguintes critérios descritos, resumidamente, tenham sido preenchidos por algum tempo durante o último ano.

1. Forte desejo ou compulsão para usar a substância.
2. Dificuldade em controlar o consumo da substância, em termos de início, término e quantidade.
3. Presença da síndrome de abstinência ou uso da substância para evitar o aparecimento da mesma.
4. Presença de tolerância, evidenciada pela necessidade de aumentar a quantidade para obter o mesmo efeito anterior.

Abandono progressivo de outros interesses ou prazeres em prol do uso da substância.

ANEXO E - Critérios Diagnósticos dos Transtornos do Humor (DSM-IV)

TRANSTORNO BIPOLAR I

- Episódio maníaco único: (humor exaltado, mínimo de uma semana)
- Ou episódios depressivos e um episódio maníaco

Critérios para episódio maníaco

A) Um período distinto de humor expansivo-1 semana

B) 3 ou +

(1) Grandiosidade ou irritabilidade.

(2) Menos sono

(3) Mais falante

(4) Fuga de idéias

(5) Distração

(6) Aumento de atividade (mais energia)

(7) Envolvimento excessivo com atividade agradável.

TRANSTORNO BIPOLAR II

Após um episódio Depressivo Maior,

Sem ter tido mania,

Apresenta episódio de Hipomania: sintomas semelhantes à mania, mas sem a mesma gravidade.

Critérios para Hipomania

A) Humor elevado por no mínimo 4 dias

B) 3 ou + dos seguintes sintomas:

- (1) Grandiosidade
- (2) Menos sono
- (3) Mais falante
- (4) Fuga de idéias
- (5) Distração
- (6) Aumento da atividade
- (7) Envolvimento excessivo com atividade agradável

C) Há mudança inequívoca de funcionamento.

D) São observáveis por outros.

E) Não é suficientemente severo para hospitalização e sem psicose.

F) Não devido a uma condição médica (drogas ou p. ex: hipertireoidismo).

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Diagnóstico: 5 ou + dos sintomas

- (1) Humor depressivo a maior parte do dia.
- (2) Diminui prazer.
- (3) Alteração no peso.
- (4) Insônia ou hipersonia.
- (5) Agitação ou retardo psicomotor.
- (6) Fadiga.
- (7) Culpa excessiva
- (8) Diminui a capacidade de pensar.
- (9) Pensamento de morte ou suicídio.

Gravidade/psicose/remissão

- Leve
- Moderado

- Severo sem aspecto psicótico
- Severo com aspecto psicótico: congruente ou incongruente com o humor.
- Crônico
- Com características catatônicas
- Com características melancólicas
- Em remissão parcial
- Em remissão total

ANEXO F - Critérios Diagnósticos dos Transtornos do Humor (DSM-IV)

DISTIMIA

Depressão crônica

Início insidioso.

Deve causar sofrimento significativo e prejuízo social.

Duração: mais de 2 anos

Sente-se em depressão a maior parte do dia.

Pelo menos 2 dos sintomas:

- (1) Alteração do peso
- (2) Alteração do sono
- (3) Fadiga
- (4) Baixa auto-estima
- (5) Baixa concentração
- (6) Desesperança

ANEXO G - Transtorno do Aprendizado (DSM-IV)

- 1) O rendimento na leitura, cálculo ou expressão é substancialmente inferior (dos desvios típicos) ao esperado pela idade, escolarização e nível de inteligência; avaliação através de provas normativas.
- 2) Os problemas de aprendizagem interferem significativamente no rendimento acadêmico ou nas atividades da vida cotidiana que requer leitura, cálculo ou escrita.
- 3) Os transtornos de aprendizagem devem diferenciar das variações no rendimento escolar ou de dificuldades devidas à falta de oportunidades educativas, escolarização ou métodos pedagógicos deficientes ou fatores culturais. Se houver presença de déficits auditivos, visuais, retardo mental, transtorno generalizado do desenvolvimento ou transtorno de comunicação, diagnostica-se transtorno de aprendizagem se o rendimento acadêmico é significativamente inferior ao que se espera, segundo o transtorno presente.

Os Transtornos de Aprendizagem (TA) classificam-se em:

Transtorno de Leitura (TL).

Transtorno de Cálculo (TC).

Transtorno de Escrita (TE).

Transtorno de Aprendizado não específico.

CrITÉRIOS DiagnÓsticos para Transtorno da Leitura (DSM-IV)

- A. O rendimento da leitura, medido por testes padronizados, individualmente administrados, de correção ou compreensão da leitura, está acentuadamente abaixo do nível esperado, considerando a idade cronológica, a inteligência medida e a escolaridade apropriada à idade do indivíduo.
- B. A perturbação no Critério A interfere significativamente no rendimento escolar ou atividades da vida diária que exigem habilidade da leitura.
- C. Em presença de um déficit sensorial, as dificuldades na leitura excedem aquelas habitualmente a este associadas.

Crêterios Diagnósticos para Transtorno da Matemática (DSM-IV)

- A. A capacidade matemática, medidas por testes padronizados, individualmente administrados, está acentuadamente abaixo do nível esperado, considerando a idade cronológica, a inteligência medida e a escolaridade apropriada à idade do indivíduo.
- B. A perturba o no Critério A interfere significativamente no rendimento escolar ou atividades da vida diária que exigem habilidades em matemática.
- C. Em presença de um déficit sensorial, as dificuldades na capacidade matemática excedem aquelas habitualmente a este associadas.

Crêterios Diagnósticos para Transtorno da Expressão Escrita (DSM-IV)

- D. As habilidades da escrita, medidas por testes padronizados, individualmente administrados (ou avalia es funcionais das habilidades de escrita), estão acentuadamente abaixo do nível esperado, considerando a idade cronológica, a inteligência medida e a escolaridade apropriada à idade do indivíduo.
- E. A perturba o no Critério A interfere significativamente no rendimento escolar ou atividades da vida diária que exigem a composi o de textos escritos (por ex., escrever frases gramaticalmente corretas e parágrafos organizados).
- F. Em presença de um déficit sensorial, as dificuldades nas habilidades de escrita excedem aquelas habitualmente a este associadas.

ANEXO H - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade**K-SADS (DSM-IV)****- ATUAL -**

Nome do paciente:

Número:

A) DESATENÇÃO

A1. 0)Ausente 1) Presente

A2. 0)Ausente 1) Presente

A3. 0)Ausente 1) Presente

A4. 0)Ausente 1) Presente

A5. 0)Ausente 1) Presente

A6. 0)Ausente 1) Presente

A7. 0)Ausente 1) Presente

A8. 0)Ausente 1) Presente

A9. 0)Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE

B1. 0)Ausente 1) Presente

B2. 0)Ausente 1) Presente

B3. 0)Ausente 1) Presente

B4. 0)Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. 0)Ausente 1) Presente

B6. 0)Ausente 1) Presente

B7. 0)Ausente 1) Presente

B8. 0)Ausente 1) Presente

B9 0)Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. 0)Ausente 1) Presente

C2. 0)Ausente 1) Presente

C3. 0)Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção (A1 a A9)

0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

2) Seis (ou mais) dos sintomas de Hiperatividade/Impulsividade (B1 a B9)

0)Ausentes 1) Presentes

3) Prejuízo em dois ou mais contextos

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAHA

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

- 1) Desatento
- 2) Hiperativo
- 3) Combinado

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**K-SADS (DSM-IV)**

– PASSADO –

Nome do paciente:

Número:

A) DESATENÇÃO

A1. 0) Ausente 1) Presente

A2. 0) Ausente 1) Presente

A3. 0) Ausente 1) Presente

A4. 0) Ausente 1) Presente

A5. 0) Ausente 1) Presente

A6 0) Ausente 1) Presente

A7 0) Ausente 1) Presente

A8. 0) Ausente 1) Presente

A9. 0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE

B1 0)Ausente 1) Presente

B2. 0)Ausente 1) Presente

B3. 0)Ausente 1) Presente

B4. 0)Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. 0)Ausente 1) Presente

B6. 0)Ausente 1) Presente

B7. 0)Ausente 1) Presente

B8. 0)Ausente 1) Presente

B9 0)Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. 0)Ausente 1) Presente

C2. 0)Ausente 1) Presente

C3. 0)Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Idade de início antes os 7 anos e os 12 anos de idade

0) Ausentes 1) Presentes

2) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção (A1 a A9)

0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

3) Seis (ou mais) dos sintomas de Hiperatividade/Impulsividade (B1 a B9)

0) Ausentes 1) Presentes

4) Prejuízo em dois ou mais contextos

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDA-H

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento

2) Hiperativo

3) Combinado

ANEXO I

Nome do Paciente: _____ Número: _____

MTA SNAP-IV	Nem um pouco=0	Um pouco=1	Bastante=2	Demais=3
1 Falho em prestar atenção aos detalhes ou cometo erros por falta de cuidado em trabalhos ou em tarefas.				
2 Tenho dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer.				
3 Pareço não escutar quando me falam diretamente.				
4 Não sigo instruções e falho em terminar tarefas ou obrigações.				
5 Tenho dificuldades para organizar tarefas ou obrigações.				
6 Evito, não gosto ou reluto em envolver-me em tarefas que me exijam manutenção de esforço mental.				
7 Perco coisas necessárias para minhas atividades (chaves, livros, lápis, material de trabalho, contas).				
8 Sou distraído por estímulos do ambiente.				
9 Sou esquecido nas atividades diárias.				
10 Sou irrequieto com as mãos ou pés ou me remexo na cadeira.				
11 Abandono minha cadeira em situações nas quais esperam que permaneça sentado.				
12 Sou inquieto, não consigo me manter em um mesmo lugar.				
13 Tenho dificuldade de me envolver silenciosamente em atividades de lazer.				
14 Estou a mil ou freqüentemente ajo como se estivesse “a todo vapor”.				
15 Falo em demasia.				
16 Dou respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas.				
17 Tenho dificuldade para aguardar minha vez.				
18 Interrompo ou me intrometo com os outros (ex. intrometo-me em conversas).				
19 Me descontrolo.				
20 Discuto com os outros.				
21 Ativamente desafio ou me recuso a seguir os pedidos dos chefes ou as regras.				
22 Faço coisas para incomodar os outros de propósito.				
23 Culpo os outros pelos meus erros ou má conduta.				
24 Sou sensível ou facilmente incomodado pelos outros.				
25 Sou raivoso ou ressentido.				
26 Sou malvado ou vingativo.				

Anexo J - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Título: Espectroscopia Protônica por Ressonância Magnética (¹H-ERM) das Vias Fronto-Estriatais e Estudo da Teoria da Mente em Pacientes com Transtorno por Déficit de Atenção-Hiperatividade.

I. A justificativa e objetivos da pesquisa

Nos últimos anos houve um aumento de publicações sobre a síndrome do transtorno hiperativo por déficit de atenção, persistindo na idade adulta em 30% a 60% dos casos.

II. Os procedimentos a serem utilizados

O instrumento utilizado nesta pesquisa é a Espectroscopia por Ressonância Magnética Cerebral (ERM) que inicia com o paciente deitado de olhos fechados, em um ambiente relativamente ruidoso e com pouca luminosidade. Durante o procedimento o paciente permanece deitado com a cabeça imóvel, devendo ficar assim por cerca de 30 minutos. O aparelho adquire imagens, lentamente, ao redor da sua cabeça, sem tocá-la.

Haverá um total de duas avaliações. Na primeira avaliação, um médico fará um breve exame físico e um questionamento sobre como você está se sentindo. Serão tomadas a sua pressão e pulso. Este exame se repetirá ao término da avaliação por ERM.

III. Os desconfortos ou riscos esperados

É uma técnica de grande utilidade por não usar irradiação ionizante, portanto um método não-invasivo. Por isso é possível fazer o exame de ERM repetidas vezes, sem que isso lhe cause prejuízos.

Com desenvolvimentos recentes na metodologia de espectroscopia por ressonância magnética (ERM), é possível medir substâncias químicas específicas durante tratamentos farmacológicos ou alterações neuroquímicas que possam estar relacionadas com processos

fisiopatológicos presentes em várias doenças neuropsiquiátricas, em cujos estágios iniciais não se pode, ainda, observar mudanças anatômicas correspondentes.

A ERM trouxe a vantagem de estudar-se a fisiopatologia dos fenômenos mentais de uma forma sem precedentes na história da medicina. Em contrapartida, a ERM tem alguns aspectos que tornam seu uso, em pesquisa, muitas vezes difíceis. Um deles é a sensação de claustrofobia e a ansiedade despertada no sujeito que se submete ao exame ao ser estudado dentro de um túnel estreito e escuro. Este é um problema tão freqüente que até tornou-se objeto de estudo e motivou desenho de equipamentos com formato que contorne o problema. Outro problema é o barulho da máquina.

IV. Benefícios que se pode obter

Uma melhor compreensão do transtorno hiperativo por déficit de atenção (THDA), permitindo que se desenvolva métodos terapêuticos mais eficazes no seu tratamento.

Você poderá receber alguns benefícios por participar deste estudo, como por exemplo: a identificação de um problema que antes não era de seu conhecimento e que poderá ter um tratamento superior e mais específico. Você também poderá beneficiar uma população grande de pessoas que não utiliza este exame por falta de melhor padronização deste novo método diagnóstico.

Quais os riscos em participar?

Não há nenhum risco para sua saúde.

VII. Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem precisar fornecer um motivo. Se o exame não parecer ideal ou tolerável para você, ele pode ser interrompido. É possível também que o estudo seja interrompido sem o seu consentimento. Você será comunicado sobre qualquer nova informação, quando esta se tornar disponível, durante o estudo. Se você concordar, o médico investigador informará ao seu médico pessoal sobre a sua participação no estudo. Você não deverá tomar medicamento nas 24 horas anteriores ao estudo, a menos que indicado pelo médico hospitalar. Estes incluem medicamentos como drogas psicoativas, drogas para a asma, alimentos comuns como

chocolate, café, refrigerantes “cola”, ou fumar cigarro. Se você tiver que usar qualquer um destes medicamentos antes do exame deverá informar ao médico antes do início do exame.

VIII: Garantia de privacidade

Os pesquisadores do serviço de psiquiatria e os representantes das autoridades competentes de Biossegurança podem precisar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente.

Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico ou submetido à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

Atesto que, caso tenha qualquer dúvida a respeito da pesquisa, poderei entrar em contato com o Dr. Pedro Eugênio Ferreira, fone 33465100.

IX. Compromisso com informação atualizada do estudo

O estudo abrange os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade.

X. Disponibilidade de custos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa

Fui informado que, caso existirem danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar Dr. Pedro Ferreira (pesquisador responsável) no telefone celular 99590877, ou 33465100. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, também posso chamar o Dr. André Palmira (99874543), ou Dr. Paulo Abreu (33452977), ou Dr. Délio José Kipper- Coordenador do Comitê de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS.

Eu, _____, afirmo que recebi do

presente Termo de Consentimento as informações de como funcionará a pesquisa e concordo em participar da mesma.

Assinatura do Pesquisador Nome Data

Este formulário foi lido

para _____ (nome
do paciente ou familiar) enquanto eu estava presente. _____

Nome e Assinatura do paciente (ou familiar responsável)

Idade do paciente:

Local e Data: