



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**MESTRADO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**ANA LÚCIA VIEIRA DE FREITAS BORJA**

**EFEITO DO METILFENIDATO SOBRE A AMPLITUDE E A LATÊNCIA DO P300  
EM CRIANÇAS COM TDAH**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Salvador, BA

2018

ANA LÚCIA VIEIRA DE FREITAS BORJA

**EFEITO DO METILFENIDATO SOBRE A AMPLITUDE E A LATÊNCIA DO P300  
EM CRIANÇAS COM TDAH**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

**Orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Milena Pereira  
Pondé

Salvador, BA  
2018

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas da EBMSP

B726 Borja, Ana Lúcia Vieira de Freitas  
Efeito do metilfenidato sobre a amplitude e a latência do P300 em crianças com TDAH. Ana Lúcia Vieira de Freitas Borja / . – 2018.  
85 f.: il. color.; 30cm.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dra. Milena Pereira Ponde  
Mestre em Medicina e Saúde Humana. 2018.

Inclui bibliografia

1. Audiometria de Resposta Evocada. 2. Transtorno da Falta de Atenção com Hiperatividade – Criança. 3. Transtorno de Falta de Atenção com Hiperatividade – Adolescente. 4. Metilfenidato – Uso terapêutico. I. Título.

CDU: 616.89-008.61

Nome: BORJA, Ana Lúcia Vieira de Freitas

Título: Efeito do Metilfenidato sobre a amplitude e a latência do P300 em crianças com TDAH.

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 10 de julho de 2009.

Banca Examinadora

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Caline Nóbrega da Costa  
Titulação: Doutora em Medicina e Saúde  
Instituição: Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvia Ferrite Guimarães  
Titulação: Doutora em Saúde Coletiva  
Instituição: Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Manuela Garcia Lima  
Titulação: Doutora em Saúde Coletiva  
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

A meus pais **Ina e Amaury**,  
razão da minha existência, alicerce do meu caráter.

A **Antônio Borja**,  
Companheiro por vinte cinco anos. Com você, vivi as maiores  
emoções da minha história de vida. Certamente, o artífice do meu  
despertar intelectual e científico.

A minhas filhas **Cecília e Juliana**,  
emociona-me a maneira generosa como souberam ceder o espaço e  
o tempo necessários às minhas realizações pessoais, competindo  
com a sua infância e a sua adolescência.

A vocês, dedico este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, **Prof<sup>a</sup> Dra. Milena Pondé**, que com seus conhecimentos, paciência e amizade me conduziu pelos caminhos desse mestrado, e com a sua sabedoria propiciou-me a liberdade necessária para crescer com os erros e acertos.

Ao **Prof. Dr. Carlos Lima Silva**, que com a sua competência profissional, entusiasmo e envolvimento me fez enxergar além dos objetivos e dos resultados. A sua presença nessa jornada fez toda a diferença.

Ao **Prof. Dr. José Belisario Filho**, pela disponibilidade em sair de Belo Horizonte para discutir este estudo e por dividir a sua experiência clínica com o P300 e pacientes com TDAH.

A **Ivan Daibert Júnior**, agradeço profundamente pelo apoio incondicional e dedicação em todas as horas. Quando tudo pareceu obscuro e as barreiras intransponíveis, o seu espírito generoso colocou à minha disposição todas as ferramentas necessárias para contornar os obstáculos, modificar rotas equivocadas e restabelecer o equilíbrio. Você é um grande exemplo de doação e amor.

Ao **Prof. Luis Cláudio Madureira**, a minha imensa gratidão por ter aberto a primeira porta na Universidade Federal da Bahia. O seu apoio e confiança foram decisivos para que eu seguisse firme no meu propósito de tornar-me professora.

Ao **Prof. Dr. Roberto Paulo de Araújo Correia**, o meu eterno agradecimento por ter despertado em mim a paixão pela docência. As suas palavras de incentivo sempre ecoaram como um hino, cujos acordes continuam marcando o ritmo dos meus passos pela academia.

**Prof. Maria Angélica Godinho Mendes de Abreu**, por disponibilizar as dependências do ambulatório de Psicologia para a realização da coleta de dados e supervisionar as bolsistas de iniciação científica na aplicação dos testes de inteligência.

A **Michelle Mariano e Hildete Andrade**, pela colaboração e disponibilidade na aplicação dos testes de inteligência.

Aos **meus alunos**, fonte de inspiração constante, agradeço por despertaram em mim o desejo pela excelência, pelo conhecimento, pela troca constante.

Aos **pacientes e às suas famílias**, agradeço pela colaboração e confiança depositadas em mim.

“Os medos nada mais são do que estados mentais. E o nosso estado mental está sujeito a controle e direção.”

Napoleon Hill

## EFEITO DO METILFENIDATO SOBRE A AMPLITUDE E A LATÊNCIA DO P300 EM CRIANÇAS COM TDAH

### RESUMO

**Introdução:** O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância e adolescência, causando prejuízos de graus variáveis no funcionamento dos indivíduos acometidos. Este estudo apresenta o resultado da investigação do efeito do metilfenidato (MFD) na latência e amplitude do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) em crianças portadoras de TDAH. Também investigou o potencial cognitivo P300 em crianças com TDAH em comparação com um grupo de crianças sem TDAH.

**Metodologia:** Foram desenvolvidos dois estudos: o primeiro, considerado quase-experimental, de caráter analítico, desenvolvido em indivíduos portadores de TDAH, estimou a latência e a amplitude do P300 em função do uso ou não de MFD. O segundo, um estudo descritivo, de caráter exploratório, que estimou a latência e a amplitude do P300 em crianças portadoras de TDAH em comparação com crianças sem sintomas de TDAH. **Resultados:** Os resultados indicam que o MFD reduz a latência do P300 em crianças portadoras de TDAH. A amplitude não se mostrou efetiva como parâmetro para avaliação do uso do MFD no P300, pois os resultados apresentaram grande variabilidade nas respostas. O grupo TDAH possui latências maiores e amplitudes menores quando comparados com o grupo de controle, verificando-se significância estatística apenas para o grupo de maior faixa etária (11 a 16 anos). Indivíduos na faixa etária de 7 a 10 anos apresentam latências maiores e amplitudes menores, independente do uso do MFD. Faixa etária, condição socioeconômica, quociente de inteligência, indicadores de boa saúde, presença de comorbidades e escolaridade dos pais destacam-se como variáveis que modificam a resposta do P300 com o uso do MFD. **Conclusão:** Este estudo sugere que o uso do metilfenidato melhora o processo atencivo, segundo os parâmetros do P300, favorecendo a discriminação auditiva e a tomada de decisão. Sugere ainda que o P300 pode ser um instrumento útil para triagem diagnóstica do TDAH.

**Palavras-chave:** Audiometria de Resposta Evocada. Potencial Evocado P300. Potenciais Evocados Auditivos. Transtorno da Falta de Atenção com Hiperatividade – Criança. Transtorno de Falta de Atenção com Hiperatividade – Adolescente. Metilfenidato – Uso terapêutico.

# THE EFFECT OF METHYLPHENIDATE ON P300 AMPLITUDE AND LATENCY IN CHILDREN WHO SUFFER FROM ADHD

## ABSTRACT

**Methodology:** Two studies were carried out: the first, considered quasi-experimental, analytical, was performed with ADHD people. It estimated the latency and amplitude of P300 considering the use of MFD or not. The second study, a descriptive and exploratory one, estimated the latency and the amplitude of P300 in children who have ADHD in comparison with children without ADHD symptoms. **Results:** The results show that MFD reduces the latency of P300 in children with ADHD. The amplitude did not appear to be effective as a parameter for an evaluation of the use of MFD in P300 since the results depicted a great diversity in the responses. People who have ADHD have higher latency and lower amplitude when compared with the control group, and a statistical relevance was verified only for the group of higher age bracket (11 – 16). Children aged 7 – 10 show higher latency and lower amplitude, independently of the use of MFD than those aged 11 – 16. Age bracket, socio-economic status, intelligence quote (IQ), good health indicators, presence of co-morbidities and parents' schooling stand out as variables that change the response of P300 with the use of MFD. **Conclusion:** This study suggests that the use of MFD improves the attention-related process according to P300 parameters, thus favoring auditory discrimination as well as decision-making. It also suggests that P300 can be a useful tool for ADHD diagnostic selection process.

**Key words:** Audiometry evoked response. Event-Related Potential P300. Evoked Potentials Auditory. ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder – Child. ADHD – Adolescent. Methylphenidate - Therapeutic Use.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> - Formulações do metilfenidato disponíveis no Brasil.....	24
<b>Figura 1</b> - Morfologia das ondas do PEALL-P300 com a identificação do complexo N1-P2-N2 e a latência do P300.....	26
<b>Figura 2</b> - Desenho esquemático: posição dos eletrodos e características do Traçado normal .....	27
<b>Figura 3</b> - Ilustração do Equipamento Eclipse EP-25 de origem americana utilizada na coleta de dados .....	28

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Distribuição dos indivíduos por variáveis sócio-demográficas e dados escolares.....	41
<b>Tabela 2</b> - Distribuição dos indivíduos com TDAH por características clínicas.....	43
<b>Tabela 3</b> - Média e desvio-padrão das latências e amplitudes dos indivíduos com TDAH de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas.	45
<b>Tabela 4</b> - Média e desvio-padrão da latência dos pacientes com TDAH conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo o uso do metilfenidato (n=21).....	48
<b>Tabela 5</b> - Média e desvio-padrão da amplitude dos pacientes com TDAH conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo o uso do metilfenidato (n=21).....	49
<b>Tabela 6</b> - Valores de latência e amplitude de acordo com a ordem do exame e o uso do metilfenidato para a faixa etária de 7 a 10 anos. ....	51
<b>Tabela 7</b> - Valores de latência e amplitude de acordo com a ordem do exame e o uso do metilfenidato para a faixa etária de 11 a 16 anos. ....	52
<b>Tabela 8</b> - Média e desvio-padrão da latência conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo grupos de estudo com TDAH e sem TDAH (N=52) .....	53
<b>Tabela 9</b> - Média e desvio-padrão da latência conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo grupos de estudo com TDAH e sem TDAH (N=52) .....	54

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CID-10	Código Internacional de Doenças
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DSM-III	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Version III</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Version IV</i>
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Version IV- Text Revision</i>
ICG	Impressão Clínica Global
ICG-S	Impressão Clínica Global de Sintomas
MFD	Metilfenidato
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
QI	Quociente de Inteligência
RM	Retardo Mental
SNAC	Sistema Nervoso Auditivo Central
SNC	Sistema Nervoso Central
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>15</b>
2.1	Histórico sobre o TDAH	15
2.2	Aspectos clínicos	16
2.3	Epidemiologia	19
2.4	Fisiopatologia do TDAH	20
2.5	Tratamento	22
2.6	Potencial Evocado Auditivo – P300	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
3.1	Geral	30
3.2	Específicos	30
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>66</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>67</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A característica essencial do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um padrão persistente de sintomas de desatenção, hiperatividade e alguns sintomas hiperativo-impulsivos que causam prejuízo ao relacionamento interpessoal, profissional e social e ao desempenho acadêmico<sup>(1,2)</sup>. Trata-se do transtorno psíquico infantil mais prevalente, estimando-se a sua prevalência entre 5% a 8%. (1-5). Em estudo realizado com crianças escolares na cidade de Salvador, a prevalência estimada do transtorno foi de 8%<sup>(1)</sup>. A prevalência de TDAH em meninos parece ser maior do que em meninas, na proporção de 3:1 a 4:1<sup>(4)</sup>.

Os portadores de TDAH frequentemente são tratados com drogas psicoestimulantes. Em 1937, surgiram os primeiros relatos de utilização de psicoestimulantes em crianças com alterações de comportamento. Principalmente nos últimos 20 anos, foram publicados mais de 500 artigos sobre o uso dessa classe de drogas, que vem sendo a mais estudada na infância<sup>(3, 5-12)</sup>.

O metilfenidato (MFD) de curta ação, ou de liberação imediata, foi o primeiro psicoestimulante disponível no Brasil<sup>(7)</sup>, havendo ainda duas apresentações de liberação controlada. Existem outras drogas com a mesma função, não disponíveis no mercado brasileiro, que apresentam um perfil farmacocinético diferenciado. O MFD reduz efetivamente a hiperatividade, impulsividade e desatenção em 60 a 90% das crianças com TDAH com ele tratadas<sup>(8)</sup>. Os estudos ainda não são conclusivos sobre a dosagem adequada e os efeitos colaterais do MFD<sup>(4, 7-9, 12)</sup>.

Várias pesquisas investigaram os diversos efeitos terapêuticos e colaterais do MFD, tornando essa droga o fármaco mais estudado e mais utilizado no tratamento do TDAH<sup>(3-15)</sup>. Dentre os estudos cujo objetivo é avaliar o efeito do MFD nos processos cognitivos, serão destacados aqueles que envolvem testes eletrofisiológicos na metodologia.

Durante a última década, houve um renovado interesse pela psicologia e neurociência no estudo das funções cognitivas. O uso de técnicas de medição

eletrofisiológica, como os potenciais cerebrais, tem fornecido informações sobre os correlatos fisiológicos dos processos cognitivos como atenção, memória e linguagem<sup>(4)</sup>. As pesquisas têm utilizado, preferencialmente, na investigação dos processos cognitivos e atencionais, os potenciais evocados auditivos de longa latência (PEALL)<sup>(3,5,16-22)</sup>. Os PEALL têm se mostrado um método efetivo na investigação do sistema nervoso auditivo central (SNAC), em especial no processamento auditivo da informação. Isso, porque a captação desses potenciais reflete a atividade cortical envolvida em habilidades de discriminação, integração e atenção do cérebro<sup>(4-11)</sup>. Dentre os PEALL, o P300 apresenta uma resposta que reflete a atenção e a discriminação auditiva relacionadas com a capacidade cognitiva. Pesquisas de normalização das respostas do P300 sugeriram que os valores da latência são confiáveis e que não há diferenças significativas entre o teste e o re-teste<sup>(23)</sup>.

O desenvolvimento de estudos que utilizem testes sensíveis e objetivos, a exemplo dos PEALL, faz-se necessário, no sentido de propiciar a expansão da aplicação clínica desses métodos, tanto no diagnóstico quanto na evolução dos distúrbios cognitivos. No caso específico dos portadores de TDAH em uso de psicoestimulantes, esses testes podem vir a ser úteis na identificação da gravidade do transtorno de atenção e no auxílio da discriminação do diagnóstico, além de servir de teste preditivo na introdução e/ou controle da dose de medicação. Este estudo tem como objetivo avaliar a latência e a amplitude do potencial evocado auditivo P300 em crianças portadoras de TDAH em relação a crianças sem TDAH e investigar o efeito do uso do metilfenidato sobre a latência e a amplitude do potencial evocado auditivo P300 em crianças portadoras de TDAH.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Histórico sobre o TDAH

As primeiras referências aos transtornos hipercinéticos surgiram na literatura médica em meados do século XIX, sendo que a sua nomenclatura vem sofrendo alterações contínuas<sup>(24)</sup>. Em 1902 o pediatra inglês George Frederic Still definiu esses transtornos através de sua prática clínica, quando descreveu crianças com comportamentos difíceis e incontroláveis, que não aceitavam regras. Destacou que não se tratava de problemas oriundos de má educação ou comportamentos aprendidos. Estudando o histórico familiar dessas crianças encontrou um alto índice de transtornos psiquiátricos, depressão e alcoolismo. Concomitantemente, descobriu que eram comportamentos semelhantes aos de pessoas que sofreram algum tipo de lesão cerebral<sup>(25)</sup>.

Na década de 40 surgiu a designação “lesão cerebral mínima” reconhecendo-se que as alterações características da síndrome relacionavam-se mais a disfunções em vias nervosas do que propriamente a lesões nas mesmas<sup>(24)</sup>. Surgiu assim, a primeira definição para o que hoje é conhecido como TDAH. Após este período, surgiram vários nomes para definir o transtorno: Distúrbio Cerebral Mínimo, Síndrome da Criança Hiperativa, Distúrbio da Atenção Primária e Síndrome Hiperativa<sup>(25)</sup>.

No ano de 1966, um grupo de estudos organizado pela *National Society for Crippled Children and Adults*, deram a seguinte conceituação à Disfunção Cerebral Mínima: "As categorias diagnóstica e descritiva incluídas no termo Disfunção Cerebral Mínima referem-se a crianças com inteligência próxima ou superior à média, com problemas de aprendizado e/ou certos distúrbios de comportamento de grau leve a severo, associados a discretos desvios de funcionamento do Sistema Nervoso Central"<sup>(26)</sup>. Até o final da década de 70, considerava-se como lesão cerebral mínima e disfunção cerebral mínima um conjunto heterogêneo de transtornos tais como dislexia, autismo, alteração motora, distúrbio de aprendizagem, entre outros. Esses impasses conceituais dificultavam o estabelecimento da correspondência entre os

indicadores empíricos, critérios diagnósticos e construtos o que, por conseguinte, limitava os horizontes de pesquisa no TDAH<sup>(27,28)</sup>.

Com o advento do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, cuja primeira versão foi publicada em 1952 (atualmente em sua quarta edição), os critérios diagnósticos das doenças mentais tornaram-se mais definidos e confiáveis<sup>(27)</sup>. Em 1980, o transtorno foi rebatizado com o nome de Distúrbio do Déficit de Atenção (DDA) e incluído na terceira edição do manual (DSM-III). Em 1994, após a sua última revisão, que resultou na quarta edição (DSM-IV), o nome foi definido como Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), utilizando como critério dois grupos de sintomas de mesmo peso para diagnóstico: desatenção e hiperatividade/impulsividade<sup>(25,27,29)</sup>.

## 2.2 Aspectos clínicos

O TDAH é considerado um transtorno do desenvolvimento, sendo a principal causa de encaminhamento de crianças para serviços especializados<sup>(27)</sup>. As características que determinam o TDAH são a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade. Há também um comprometimento do desempenho acadêmico, do relacionamento familiar e social, do ajustamento psicossocial e da vida laborativa<sup>(27)</sup>. Todos esses fatores colaboram para que o indivíduo, ao longo do seu desenvolvimento, apresente graus variáveis de alterações funcionais e sociais. O diagnóstico do TDAH é realizado com informações colhidas junto aos pais e professores, por meio de observação clínica da criança e enquadramento nos critérios do sistema *Diagnostic and Statistical Manual* – DSM-IV da Associação Americana de Psiquiatria<sup>(29)</sup>. Para caracterizar o transtorno, os sintomas devem estar presentes por, pelo menos, seis meses, comprometer o desempenho acadêmico e/ou social e ter início antes dos sete anos de idade<sup>(5,27)</sup>.

Além dos sintomas básicos, em mais de 50% dos casos de TDAH existem comorbidades, com transtornos do aprendizado e do humor, além de ansiedade,

transtornos disruptivos do comportamento e transtorno do abuso de substâncias tóxicas e álcool.

A presença de comorbidades pode agravar a má interação social de seus portadores. As comorbidades mais comumente encontradas são os transtornos disruptivos do comportamento (transtorno de conduta e transtorno desafiante opositor), situados em torno de 30% a 50%, seguidos de transtornos ansiosos e depressivos<sup>(27,30,31)</sup>. As comorbidades também variam de frequência, de acordo com o sexo e a idade. São mais prevalentes em meninos e há um aumento de comorbidades com o avanço da idade<sup>(27,30)</sup>.

Dentre os fatores que influenciam o diagnóstico do TDAH encontra-se a capacidade cognitiva global. O baixo quociente de inteligência (QI) é preditor específico do rendimento acadêmico, conferindo pior prognóstico quando associado ao TDAH. Também na resposta ao tratamento, faz-se notar a importância do QI, uma vez que estudos demonstraram que crianças com TDAH e retardo mental leve mostraram melhora clínica mais acentuada com o uso de medicação estimulante, do que aqueles com TDAH e graus maiores de retardo mental<sup>(32)</sup>.

O conceito de RM desenvolvido pela Associação Americana de Retardo Mental, adotado pela DSM-IV, requer a combinação de baixo QI com significativo prejuízo adaptativo. Aproximadamente 85% dos casos são de retardo mental leve, que são geralmente diagnosticados após os 5 anos de idade, no período escolar, quando ocorre uma maior demanda social e intelectual. Em mais de 50% dos pacientes portadores de RM, outras condições psiquiátricas estão presentes, sendo as mais comuns o transtorno do impulso, da ansiedade, do humor e o TDAH. Em contraste com os quadros de RM grave, com alta prevalência de alterações genéticas e lesões cerebrais, a etiologia do déficit cognitivo leve geralmente é idiopática, estando fortemente associada ao baixo nível socioeconômico<sup>(2)</sup>.

De acordo com o DSM-IV, o diagnóstico do TDAH deve conter pelo menos seis sintomas relacionados à desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade<sup>(5,29)</sup>. A prevalência relativa dos sintomas define os subtipos da doença em: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo ou

combinado<sup>(29)</sup>. O subtipo predominantemente desatento é o mais prevalente, porém diagnosticado com menor frequência por se tratar de um transtorno mais tolerado no contexto familiar e social. Crianças desatentas podem apresentar um nível mais alto de isolamento social. Crianças com predomínio de sintomas de hiperatividade/impulsividade são mais agressivas e apresentam uma conduta social inadequada, tendendo a ser mais rejeitadas por seus pares. O subtipo combinado, por outro lado, apresenta maior comprometimento global quando comparado aos outros grupos<sup>(27)</sup>.

O diagnóstico de TDAH é essencialmente clínico. Apesar de inúmeros relatos de alterações eletroencefalográficas, neurofuncionais e de neuroimagem, tais testes e exames laboratoriais não possuem valor preditivo (tanto positivo como negativo) suficiente para recomendar seu uso no ambiente clínico<sup>(33)</sup>. Igualmente, para alguns estudiosos do tema os testes neuropsicológicos para avaliação das funções executivas ainda não apresentam poder preditivo positivo ou negativo suficiente para justificar o seu uso na prática clínica em adultos ou crianças<sup>(2,34-36)</sup>.

No passado, acreditava-se que o TDAH persistia somente até a adolescência. Atualmente, vários estudos evidenciam que este transtorno frequentemente persiste até a idade adulta<sup>(31,37)</sup>, como resultado de um crescente interesse no meio acadêmico sobre o TDAH em adultos, na última década. Sabe-se que TDAH na infância é um fator de risco para uma série de desfechos adversos na idade adulta, principalmente quando há comorbidades. Por exemplo, adultos com TDAH tendem a ter menor nível socioeconômico, mais mudanças de emprego, mais divórcios, maior risco de mau desempenho acadêmico, dificuldades emocionais, pobre padrão de relacionamentos e problemas com a justiça<sup>(38,39)</sup>. Apesar disso, muito pouco se sabe sobre as variáveis associadas a essa persistência do TDAH até a vida adulta.

Vários estudos sugerem que o TDAH está relacionado ao mau desempenho escolar. Um estudo de seguimento de 61 jovens portadores de TDAH e 41 controles indicou que dentre os primeiros, apenas 69% concluíram os estudos, ante 90% no grupo sem o transtorno<sup>(30)</sup>. Comparando o desempenho escolar de 158 crianças com TDAH e 81 crianças normais, Barkley, et al<sup>(40)</sup>, observaram que os primeiros tinham três vezes mais chance de repetir o ano ou de serem suspensos e oito vezes mais

chance de serem expulsos que os segundos<sup>(37,40)</sup>. Em 1993, outro estudo observou que portadores de TDAH tinham 2,5 anos de estudo a menos, quando comparados a jovens normais e de mesma idade, acompanhados em uma coorte de 16 anos. Além disto, 23% dos portadores de TDAH não completaram seus estudos frente a 2% no grupo controle, enquanto que somente 12% dos portadores de TDAH conseguiram o diploma de nível superior, ante 50% dos controles<sup>(41)</sup>. Quanto ao status ocupacional, os portadores de TDAH permaneciam empregados em funções consideradas de menor importância, quando comparados com os indivíduos normais<sup>(30)</sup>. Em 1997, um outro estudo de seguimento de Mannuzza et al<sup>(41)</sup> revelou resultados semelhantes àqueles de quatro anos antes<sup>(37,40,41)</sup>. Em ambos os estudos havia poucos portadores de TDAH empregados na idade adulta (10% no estudo de 1993 e 8% naquele de 1997)<sup>(36,42)</sup>.

### 2.3 Epidemiologia

O TDAH é o distúrbio neurocomportamental mais comum da infância. Estudos nacionais e internacionais situam, em sua maioria, a prevalência de TDAH nas crianças em idade escolar entre 3% e 8%<sup>(24)</sup>. Desta maneira, os maiores conhecimentos sobre a doença provêm de estudos feitos na população em idade escolar de ensino fundamental. É significativamente menor o número de estudos realizados nas idades pré-escolar, adolescente e adulta<sup>(27)</sup>.

É notória a grande distinção das estimativas de prevalência do TDAH entre países, bem como entre cidades de um mesmo país. Atribui-se como causa principal dessas discrepâncias as desigualdades metodológicas entre os estudos. Alguns autores expressam dúvidas sobre a ocorrência do TDAH, visto que o diagnóstico se baseia em sintomas que apresentam um *continuum* e que dependem de julgamentos subjetivos de terceiros<sup>(4)</sup>. Vários autores referem que a prevalência se modifica de acordo com os critérios diagnósticos utilizados e o tipo de amostra estudada. No Brasil, há estudos utilizando critérios do DSM-IV que revelam prevalências distintas de TDAH em escolares, variando de 5,8 a 17,1%<sup>(2)</sup>. No Rio de Janeiro, em 2007, analisando portadores de TDAH em ambiente escolar foi estimado uma prevalência de 13% com frequências de 21,7%, 16,7 e 61,7% para os tipos desatento, hiperativo

e combinado, respectivamente<sup>(43)</sup>. Em Porto Alegre, um estudo com adolescentes portadores de TDAH em escolas estimou uma prevalência de 52,2% para o tipo combinado, 34,8% para o tipo desatento e 13% para o tipo hiperativo<sup>(44)</sup>. Na cidade de Salvador, Bahia, utilizando um instrumento de avaliação aplicado aos professores, estimou-se uma prevalência de 6,7% de TDAH em crianças escolares<sup>(1)</sup>.

Atualmente, os sistemas classificatórios mais utilizados em psiquiatria, a exemplo da décima revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) e DSM-IV, têm colaborado para reduzir as desigualdades nas estimativas epidemiológicas, já que apresentam mais similaridades do que diferenças nas diretrizes diagnósticas para o transtorno, mesmo apresentando nomenclaturas distintas (Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade no DSM-IV e Transtornos Hipercinéticos na CID-10)<sup>(24,29,44)</sup>.

## **2.4 Fisiopatologia do TDAH**

No aspecto neuroquímico, o TDAH é compreendido como um transtorno no qual os neurotransmissores catecolaminérgicos funcionam em baixa atividade. A ênfase está na desregulação central dos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos que controlam a atenção, organização, planejamento, motivação, cognição, atividade motora, funções executivas e também o sistema emocional de recompensa<sup>(15)</sup>.

A etiologia do TDAH continua sendo alvo de muitas pesquisas. Embora suas causas ainda permaneçam desconhecidas, a influência de fatores genéticos e ambientais é bem aceita na literatura<sup>(27)</sup>. A contribuição de fatores genéticos para o seu desenvolvimento é demonstrada por estudos epidemiológicos, que apresentam não só uma recorrência familiar significativa, como também uma herdabilidade bastante alta para o transtorno. Essas evidências vêm motivando um grande número de estudos moleculares que buscam identificar possíveis genes de suscetibilidade<sup>(45)</sup>.

Diferentes genes vêm sendo investigados desde o primeiro relato da associação de um marcador genético ao TDAH. O principal alvo dessas pesquisas são genes que codificam componentes dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e, mais

recentemente, serotoninérgico, uma vez que dados de estudos neurobiológicos sugerem fortemente o envolvimento desses neurotransmissores na fisiopatologia do transtorno<sup>(45)</sup>. Apesar das evidências da contribuição genética para o desenvolvimento do TDAH, não existe um gen específico para essa doença. Os estudos que investigam as bases genéticas sugerem que a transmissão é determinada por vários genes de pequeno efeito<sup>(2,27,45)</sup>.

A exposição a uma variedade de substâncias químicas durante a gravidez e complicações em partos prolongados podem estar relacionados ao TDAH. As bases biológicas recebem suporte dos estudos com imagens cerebrais que sugerem que o TDAH é uma disfunção do córtex pré-frontal, devido, em parte, a uma deficiência do neurotransmissor dopamina. Estudos neuropsicológicos também sugerem associação do TDAH com alterações do córtex pré-frontal e de suas projeções a estruturas subcorticais, o que o associa a frequentes níveis de desatenção, impulsividade, hiperatividade, desorganização e inabilidade social, envolvendo um déficit do sistema inibitório ou das funções executivas da memória de trabalho<sup>(9)</sup>.

Na atualidade, muitos estudos direcionam seu foco para a avaliação do comprometimento das funções executivas nesses indivíduos<sup>(42)</sup>. Vale ressaltar que cinco dos nove sintomas do módulo de desatenção do critério A do DMS-IV referem-se a funções executivas e de memória. As funções executivas capacitam o indivíduo para o desempenho de ações voluntárias, independentes, autônomas, auto-organizadas e orientadas para metas. Muitos autores têm sugerido que as características principais do TDAH estão associadas a uma dificuldade para inibir ou frear impulsos. Essa dificuldade na inibição dos impulsos não permite que alguns dos processos psicológicos, como as funções executivas, possam operar de forma eficiente<sup>(10)</sup>.

As funções executivas são atividades mentais complexas necessárias para planificar, organizar, guiar, revisar e monitorar o comportamento necessário para alcançar metas. Essas funções começam a se desenvolver a partir do primeiro ano de vida e continuam se desenvolvendo até a adolescência. Através delas, pode-se, por exemplo, focalizar a atenção em uma atividade sem a interferência de estímulos distratores. As funções executivas permitem que as pessoas guiem as suas ações

mais pelas instruções que elas fornecem a si mesmas, do que por influências externas. Ou seja, as funções executivas permitem a auto-regulação do comportamento e a inibição dos impulsos, para que as pessoas possam executar aquilo que se propõem a fazer<sup>(13)</sup>. O comprometimento dessas funções acarreta problemas na estimativa no uso do tempo, memória de trabalho, planejamento e auto-regulação da motivação<sup>(42)</sup>.

Outras funções executivas podem encontrar-se deficitárias no TDAH, tais como: ativação independente para tarefas, persistência, organização automonitoramento, controle de impulsos, estabelecimento de prioridades, tomada de decisão e integração de diferentes atividades mentais<sup>(33)</sup>.

## **2.5 Tratamento**

O tratamento do TDAH requer uma abordagem múltipla, englobando intervenções psicofarmacológicas e psicossociais<sup>(24)</sup>. As intervenções psicossociais devem englobar um programa de treinamento dos pais, a fim de que aprendam a manejar os sintomas dos filhos. É importante que os familiares conheçam as melhores estratégias para auxiliar a criança na organização e no planejamento das atividades. Intervenções no âmbito escolar também são necessárias.

O estudo multimodal de tratamento do TDAH (MTA) ratifica que o tratamento do TDAH é primordialmente medicamentoso, havendo evidências robustas de superioridade da farmacoterapia sobre o tratamento psicoterápico isolado (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD [MTA], 1999). Sintomas denominados secundários (tais como o déficit na interação social e outras comorbidades, a exemplo do transtorno de ansiedade) podem, entretanto, frequentemente exigir uma abordagem psicoterápica, no caso, a Terapia Cognitivo-Comportamental<sup>(46)</sup>.

Na atualidade, a indicação de psicofármacos para o TDAH depende das comorbidades presentes. A literatura apresenta os psicoestimulantes como as medicações de primeira escolha.

Dentre os psicoestimulantes aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) está o Metilfenidato, um composto de sais de sulfato de anfetamina e dextroanfetamina e a pemolina de magnésio. O cloridrato de Metilfenidato apresenta-se sob a forma de comprimidos sulcados na dosagem única de 10 mg. Sua aquisição necessita de notificação de receita para controle de psicotrópicos, fornecida pela Vigilância Sanitária local para médicos cadastrados<sup>(7)</sup>. Existem formulações de liberação controlada, em dosagens que variam de 18 a 54 mg, com a tecnologia OROS, que permite a ação durante 12 horas, sem que haja picos de elevação plasmática. Há ainda apresentações de liberação controlada de 20 a 40 mg, permitindo um efeito de ação de 8 horas, com dois momentos de picos plasmáticos.

O metilfenidato apresenta rápida absorção por via oral e o pico plasmático ocorre entre 1 e 2 horas e 30 minutos após a ingestão, com meia-vida plasmática de cerca de duas horas e trinta minutos. Trata-se de uma medicação clinicamente segura no tratamento do TDAH, apresentando um perfil satisfatório de efeitos colaterais<sup>(7,8)</sup>.

Evidências de experimentos moleculares mostraram que a medicação mais efetiva no tratamento do TDAH, o metilfenidato, promove liberação de dopamina da vesícula sináptica e inibe a recaptção do transportador da dopamina, consequentemente aumenta a quantidade deste neurotransmissor na fenda sináptica<sup>(15)</sup>. Existem mais de 170 estudos controlados avaliando a eficiência dos estimulantes em mais de 5.000 crianças em idade escolar.

O metilfenidato é o fármaco mais estudado e, consequentemente, o mais utilizado no tratamento de crianças com TDAH.

No Brasil o metilfenidato está disponível em três formulações, sendo duas de ação prolongada. A formulação de liberação imediata exige mais de uma tomada ao longo do dia, por causa de sua curta meia-vida. As formulações de liberação prolongada facilitam a posologia<sup>(7)</sup>. As duas formulações de liberação prolongada disponíveis no país não têm perfis farmacocinéticos semelhantes, sendo as curvas de concentração sérica e duração de ação diferentes entre si (Quadro 1). As formulações de liberação prolongada são consideradas, além de mais práticas, mais seguras, pois diminuem o

risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de metilfenidato, reduzindo o potencial de abuso, ao mesmo tempo que mantém a ação terapêutica<sup>(10)</sup>.

Apesar de três formulações estarem disponíveis em nosso país, a mais utilizada é o metilfenidato de liberação imediata, cujo custo é mais acessível.

**Quadro 1** - Formulações do metilfenidato disponíveis no Brasil

<b>Nome comercial</b>	<b>Método de liberação</b>	<b>Duração da ação</b>	<b>Número de doses/dia</b>	<b>Doses (mg)</b>
Ritalina®	Imediata	3-4 horas	3 a 5	10
Ritalina LA®	Prolongada	8 horas	1 a 2	20, 30 ,40
Concerta®	Prolongada	12 horas	1	18, 36, 54

Vários estudos investigaram o efeito do metilfenidato em crianças portadoras de TDAH. Entre as estratégias de avaliação alguns autores utilizaram os potenciais de longa latência (P300) comparando as latências e amplitudes do potencial com e sem a medicação<sup>(3,12,20,21)</sup>.

## **2.6 Potencial Evocado Auditivo – P300**

O P300 é um potencial evocado auditivo de longa latência que ocorre entre 200 e 600 ms, com características endógenas relacionadas com a cognição<sup>(47)</sup>.

Os PEALLs têm como componentes: N1 (N100), P2 (P200) e P3 (P300), ocorrem entre 80 a 600 ms após a apresentação de um dado estímulo acústico e se subdividem em potenciais fortemente influenciados pelas características físicas do

estímulo (N1, P2, N2), como intensidade, frequência, entre outros, e os potenciais influenciados por eventos internos, relacionados às habilidades cognitivas (P300)<sup>(21-24)</sup>.

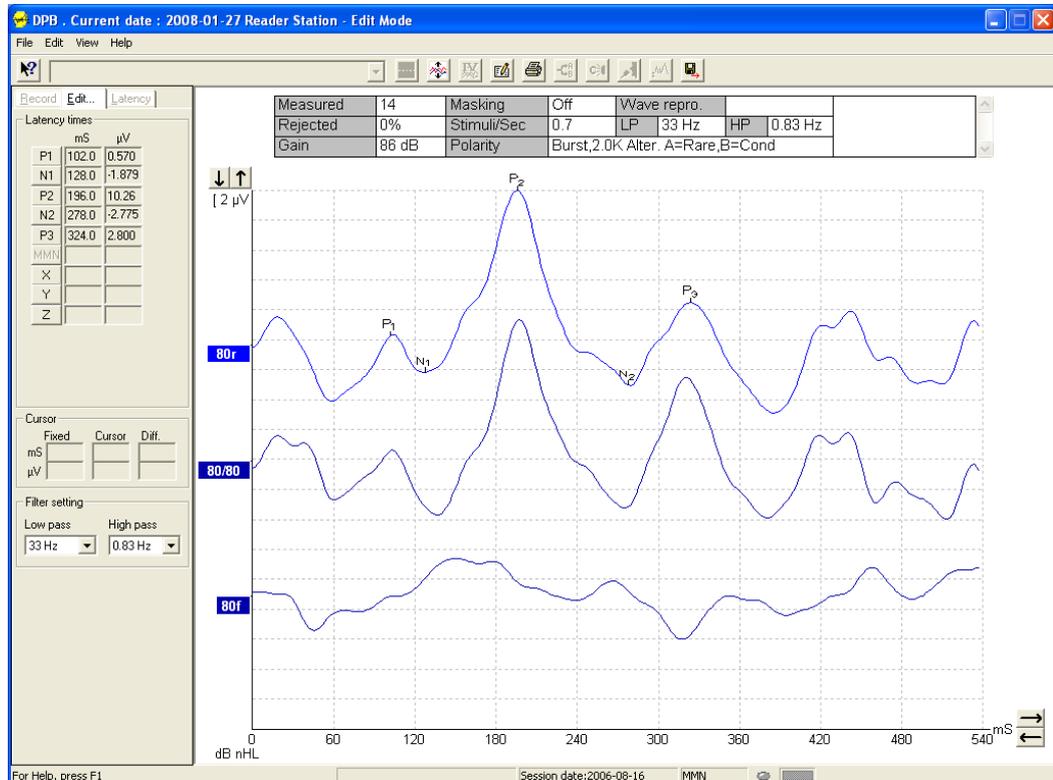
Na literatura encontram-se várias denominações para o P300, tais como potencial cognitivo, potencial evocado endógeno ou potencial relacionado a eventos, visto que representa o uso funcional do estímulo pelo sujeito, cuja resposta está relacionada a aspectos fundamentais da função mental: percepção e cognição<sup>(48)</sup>.

O potencial cognitivo é gerado por uma rede neural de grande complexidade que apresenta conexões aferentes e eferentes entre tálamo, córtex temporo-parietal e córtex pré-frontal, e também para o hipocampo e região límbica<sup>(49)</sup>. Além das áreas corticais e subcorticais envolvidas na formação do P300, há conexões entre o tronco encefálico e a formação reticular, responsáveis pela detecção, sensação e discriminação do estímulo acústico, e pelo estado de alerta e atenção aos estímulos sensoriais. Assim, para a aquisição do P300 é necessário que o indivíduo perceba, reconheça e faça a integração do estímulo sonoro apresentado com uma função cerebral<sup>(47)</sup>.

O modelo mais comum de aquisição deste potencial dá-se num processo de atenção ativa, pela discriminação consciente entre dois estímulos sonoros tonais, diferentes entre si, um frequente e o outro raro, ambos apresentados aleatoriamente. O estímulo raro é o alvo da atenção do sujeito<sup>(47)</sup>.

Durante o teste, a atenção é mantida somente ao estímulo raro, através da solicitação da contagem desses (mentalmente) ou com uma resposta motora, por exemplo, levantar a mão. A taxa de apresentação do estímulo raro varia de 15% a 20% do total de estímulos dados. Em consequência desse processo atencivo, observa-se uma onda positiva que ocorre em aproximadamente 300 ms após o estímulo, com amplitude variando entre 10 e 30 micro volts<sup>(23,50,51)</sup>.

**Figura 1** - Morfologia das ondas do PEALL-P300 com a identificação do complexo N1-P2-N2 e a latência do P300.

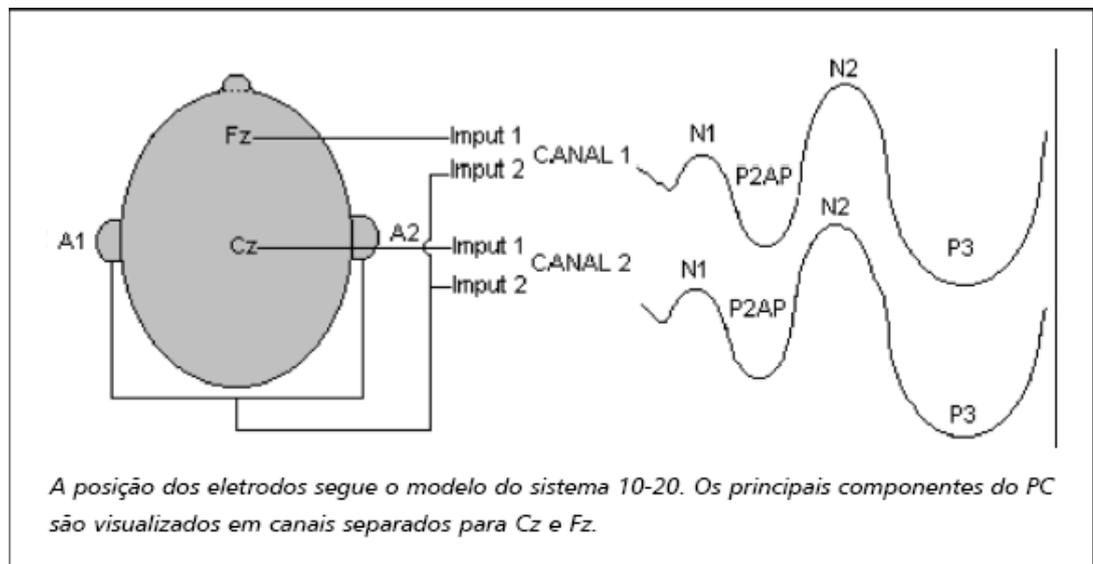


O P300 pode ser provocado por estímulos visuais, somatossensoriais ou acústicos. O potencial cognitivo auditivo, mais frequentemente é eliciado por tons, mas outros estímulos acústicos inclusive a fala, podem ser utilizados. A resposta é provocada pelo “paradigma raro” ou “*oddball* paradigm” correspondente ao estímulo inesperado (raro), que ocorre dentro de uma série de estímulos esperados (frequentemente). O evento inesperado pode até mesmo ser a omissão de um estímulo esperado<sup>(47,50,51)</sup>.

Vários estudos utilizando mapeamento extracerebral de campos magnéticos evocados, correlacionados ao P300, apoiam a ideia de múltiplos geradores indicando que o P300 apresenta uma ampla distribuição no couro cabeludo, sem uma clara especificidade para modalidade sensorial<sup>(50)</sup>. Muitas derivações podem ser construídas para obtenção desses potenciais, dependendo das características do equipamento e dos objetivos do examinador.

Para a aquisição do P300 no âmbito das pesquisas audiológicas, nota-se nos estudos uma preferência por derivações apenas na linha média  $C_z - A_{1/2}$  e  $F_z - A_{1/2}$ . Estas derivações na maioria das vezes não informam sobre a lateralidade das lesões, quando estas são unilaterais o que, provavelmente, justifica a preferência pela distribuição dos eletrodos na linha média. Ao contrário, em estudos conduzidos por neurologistas, quando a informação sobre a lateralidade é relevante, observamos, além das derivações já descritas, a utilização das posições  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  e  $C_6$ .

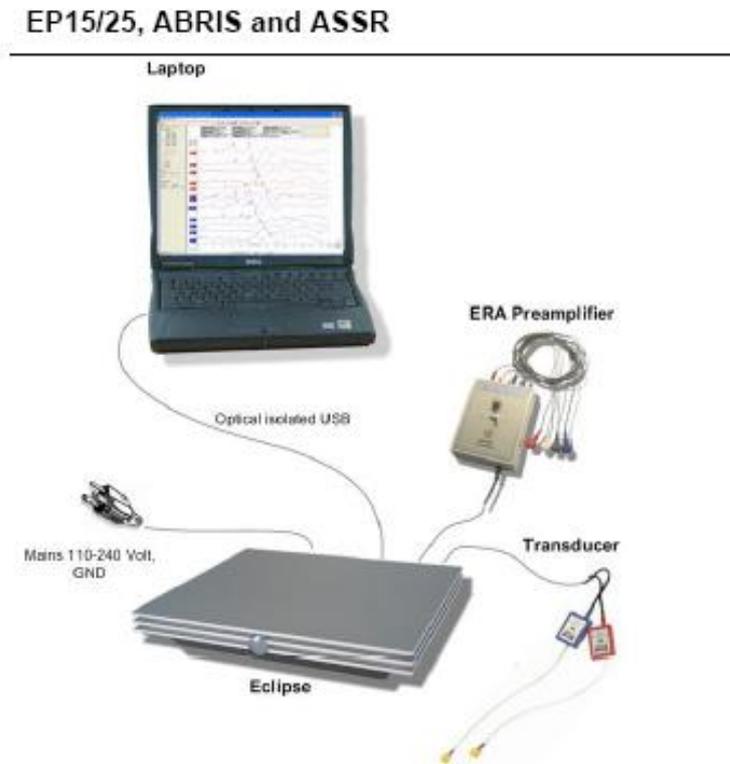
**Figura 2** - Desenho esquemático: posição dos eletrodos e características do Traçado normal



Fonte: Arq. Neuropsiquiatria 2001;59 (2-A)

Muitos equipamentos para a avaliação dos PEALL estão disponíveis no mercado brasileiro e internacional. Os diversos modelos e marcas oferecem opções diferenciadas em relação à quantidade de canais, possibilidades de derivações e variação dos parâmetros. Apesar de ser um procedimento não invasivo e de fácil obtenção, seu uso ainda não está sedimentado na prática clínica, possivelmente devido à falta de normatização dos parâmetros relativos aos critérios de normalidade.

**Figura 3** - Ilustração do Equipamento Eclipse EP-25 de origem americana utilizada na coleta de dados



Fonte: The Eclipse Plataforma Operation Manual

O P300 é estável e varia relativamente pouco em função das variáveis envolvidas na tarefa, desde que o sujeito esteja comprometido com a proposta e engajado na discriminação dos estímulos raros. Sempre que a recepção do estímulo é passiva, observa-se redução da amplitude e aumento da latência do potencial<sup>(23)</sup>.

A idade constitui um fator de grande relevância na interpretação das respostas, visto que é passível de variações importantes durante a infância e a adolescência. Observa-se uma relação inversamente proporcional entre idade e latência e diretamente proporcional em relação à amplitude<sup>(50,52)</sup>. Em adultos, porém, já a partir da segunda década e mais acentuadamente a partir da quarta, há uma correlação positiva entre idade e latência, e negativa entre idade e amplitude<sup>(50)</sup>.

Em relação ao gênero, alguns autores relatam um discreto aumento da amplitude do P300 no sexo feminino em relação ao masculino<sup>(53)</sup>. Os estudos de Polich (1990), Musiek (1994) e Martin et al (1998), no entanto, são categóricos em afirmar que não há diferenças significantes entre sexos<sup>(23,47,50)</sup>.

O P300 tem sido valorizado nas pesquisas atuais como um instrumento de investigação do processamento da informação (codificação, seleção, memória e tomada de decisão)<sup>(53)</sup> e permite avaliar a atividade cortical envolvida nas habilidades de discriminação, integração e atenção do cérebro<sup>(51)</sup>.

Atualmente, a valorização dos PEALL em distúrbios cognitivos pode ser notada pelo crescente número de publicações que investigam diversos aspectos relacionados a patologias tais como TDAH, Parkinson, Alzheimer, dislexia, além de distúrbios causados por exposição a substâncias tóxicas, ocupacionais ou não.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Comparar as latências e amplitudes do Potencial Evocado Auditivo – P300 em um grupo de crianças portadoras de TDAH com e sem o uso do Metilfenidato.

#### **3.2 Específicos**

Medir a latência e a amplitude do potencial evocado auditivo P300 em crianças portadoras de TDAH em uso de metilfenidato e sem o uso desta droga.

Medir a latência e a amplitude do potencial evocado auditivo P300 em crianças portadoras de TDAH.

Medir a latência e amplitude do potencial evocado auditivo P300 em crianças não portadoras de TDAH.

#### **1ª Hipótese**

Ho – O uso de metilfenidato não altera as amplitudes e latências do P300 em crianças portadoras de TDAH.

H1 – O uso do metilfenidato modifica as latências e amplitudes do P300 em crianças portadoras de TDAH.

#### **2ª Hipótese**

Ho – Não existe diferença entre as amplitudes e latências do P300 em crianças com TDAH, em comparação com crianças sem sintomas de TDAH.

H1 – Existe diferença entre as amplitudes e latências do P300 em crianças com TDAH, em comparação com crianças sem sintomas de TDAH.

#### 4 JUSTIFICATIVA

Este estudo justifica-se pela demanda crescente de ferramentas que auxiliem no diagnóstico e controle clínico dos distúrbios relacionados a déficits cognitivos. O P300 tem sido um dos testes eletrofisiológicos mais estudados na atualidade. Existem, contudo, lacunas no que diz respeito à normatização dos seus parâmetros. Além disso, as metodologias dos estudos disponíveis são bastante variadas, o que restringe o seu uso na rotina clínica. A contribuição das pesquisas experimentais tem demonstrado que o uso do P300 pode vir a ser de grande utilidade como teste preditivo à introdução da medicação, bem como na avaliação da eficácia do tratamento<sup>(3,5,8)</sup>.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de intervenção constituída por dois estudos quase-experimentais que serão descritos a seguir.

### ESTUDO I

#### Delineamento da pesquisa

O primeiro estudo, considerado quase-experimental, de caráter analítico, mediu a latência e a amplitude do P300 em crianças portadoras de TDAH em função do uso ou não do metilfenidato.

#### Contexto e participantes

Participaram desta pesquisa indivíduos portadores de TDAH em atendimento no Ambulatório Docente Assistencial de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, instituição de ensino ligada à Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (FBDC). O ambulatório funciona em regime de dois turnos por semana, fecha durante as férias escolares e faz atendimentos a adultos e crianças.

#### Estratégias de pesquisa e coleta de dados

Os dados foram coletados no período compreendido entre maio de 2006 e novembro de 2007. Todos os pacientes foram examinados por um único médico psiquiatra em presença de alunos do quarto ano do curso de medicina. Os participantes deste estudo foram eleitos segundo os critérios abaixo:

#### Critérios de inclusão:

- Diagnóstico médico de TDAH, de acordo com os critérios do DSM-IV-TR;
- Idade entre 7 e 16 anos;
- Presença de Emissões Otoacústicas Transientes em pelo menos 3 bandas de frequências (500, 1000 e 2000 Hz).

#### Critérios de exclusão:

- Presença de febre ou condição patológica no dia do exame;
- Recusa de participação pelo paciente e/ou responsável.

#### **Instrumentos de avaliação:**

##### ICG-S (Impressão Clínica Global de Sintomas)

Como critério de avaliação da gravidade da doença foi utilizada a escala de Impressão Clínica Global (ICG)<sup>(14)</sup>. A escala de ICG é um instrumento que avalia o quadro clínico geral do paciente, a partir do exame clínico e/ou da descrição do quadro clínico no prontuário. A ICG-S mede a severidade dos sintomas atuais e foi aplicada com base nos dados da última consulta antes da avaliação do P300.

A ICG-S compreende à seguinte gradação: 0- Paciente não avaliado; 1- Normal, sem doença; 2- Doença mental limítrofe; 3- Levemente doente; 4- Moderadamente doente; 5- Definitivamente doente; 6- Gravemente doente; 7- Extremamente doente. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo médico assistente que atendeu aos pacientes e aplicou a escala ICG-S durante a consulta.

##### Avaliação da Inteligência

Todos os participantes foram submetidos a teste de inteligência antes da realização do exame, sendo o resultado cego para o examinador. O instrumento utilizado foi o

Teste de Matrizes Progressivas Coloridas de Raven<sup>(54)</sup>.O teste foi aplicado por duas estudantes de Psicologia, sob a supervisão de uma psicóloga, então coordenadora do Ambulatório de Psicologia da FBDC.

### Dados sócio-demográficos e clínicos

Todos os participantes representados pelos pais ou responsáveis legais, responderam a um questionário para levantamento de dados sócio-demográficos, dados de saúde geral, queixas específicas e desempenho escolar (Apêndice A).

### Avaliação da audição periférica

Com o objetivo de afastar alterações auditivas que pudessem influenciar o teste, todos os indivíduos foram submetidos ao exame de Emissões Otoacústicas Transientes, considerando-se elegíveis os que tinham emissões presentes nas bandas de frequência de 500, 1000 e 2000 Hz. Foi utilizado o equipamento Eclipse EP-25 da *Interacoustics*, sendo o teste realizado com o protocolo *Clinical Test*, considerando-se que as emissões estavam presentes sempre que a reprodutibilidade fosse igual ou superior a 80%, a resposta 3dB acima do ruído e a amplitude positiva. Vale ressaltar que as emissões otoacústicas estão presentes em indivíduos com limiares auditivos dentro do padrão de normalidade, ou seja até 25 dBNA.

### Aplicação do P300

Todas as avaliações com o P300 foram realizadas pela autora deste estudo, nas dependências do Ambulatório de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Os exames foram realizados no período da tarde, entre 14:30h e 16:30h, em uma sala destinada a esta finalidade, e tiveram duração média de 30 minutos.

Previamente à aplicação do P300 as crianças receberam orientação para responder ao teste, imitando os sons que estavam ouvindo e aprendendo a diferenciá-los (estímulo frequente e raro). Após a diferenciação do estímulo, foram orientadas a prestar atenção apenas aos estímulos diferentes (raros), de acordo com a percepção da criança através da imitação dos estímulos.

Com o objetivo de motivar a criança à realização da tarefa, foi criada uma estratégia lúdica, comparando-se o teste a um jogo de videogame no qual os estímulos raros seriam, no contexto da proposta, pontos ganhos. Todos foram orientados a contar e levantar a mão cada vez que os estímulos “diferentes” (alvo) fossem ouvidos e a ignorar os estímulos iguais (não-alvo). Ao final de cada teste, pedia-se à criança para dizer quantos estímulos foram contados.

Cada participante do grupo clínico realizou o P300 duas vezes em condições de teste diferentes: uma vez com o uso de metilfenidato e a outra vez sem o uso da medicação. A informação sobre o uso da medicação foi cega para a examinadora.

Durante o período da coleta de dados, a médica assistente encaminhou os pacientes elegíveis para o primeiro exame na condição em que chegaram para a consulta, ou seja, se estavam usando o metilfenidato no dia do exame, eram orientados a voltar para o segundo exame sem usar a medicação no dia do exame; e aqueles que não estavam utilizando no dia do primeiro exame, usariam antes do segundo teste. A dosagem de metilfenidato utilizada foi aquela prescrita pelo médico assistente, individualmente, para cada paciente. Os dados de dosagem e uso da medicação durante a coleta foi cega para o examinador. O intervalo entre o primeiro e segundo exames variou de uma a quatro semanas.

### Equipamento e Condições de Teste

A pesquisa foi realizada com o equipamento Eclipse EP-25 da *Interacoustics*, com dois canais. Foram utilizados eletrodos de superfície descartáveis, posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-20. Após a limpeza da pele realizada com gel esfoliante, os eletrodos foram posicionados no Vertex (Cz) e mastóides direita

(A2) e esquerda (A1), sendo o terra colocado na bochecha, na região do malar, como sugere o fabricante do equipamento, aceitas impedâncias máximas de 3 kOhms.

Utilizaram-se fones de inserção (3A), com ponteira descartável de borracha, que propiciam moldagem da ponteira à cavidade do meato acústico externo.

Os indivíduos foram posicionados confortavelmente em uma cadeira e orientados a manter a cabeça voltada para frente, com os olhos abertos. As condições de temperatura e luminosidade da sala foram mantidas estáveis e não havia elementos que pudessem desviar a atenção da criança. As condições de ruído interno e externo também foram controladas, a fim de que não interferissem em nenhum dos dois testes (Emissões Otoacústicas e P300).

#### Parâmetros do estímulo

Foram aplicados 200 estímulos acústicos biauriculares (*tone burst*), por meio de fones de inserção (3A) com 86 dB de ganho, tempo de *rise-fall* de 10 ms, platô de 100 ms e frequência de estímulo de 300 Hz, com 20% de probabilidade para o estímulo-alvo. Os estímulos-não-alvo foram apresentados na frequência de 1000 Hz e ocorreram 80% das vezes (140 estímulos) e os estímulos-alvo em 2000 Hz, ocorreram em 20% (40 estímulos) em sequência aleatória, técnica conhecida como paradigma *oddball* com discriminação de duas frequências tonais. Os testes foram replicados uma vez, para assegurar a confiabilidade dos achados. Todas as vezes que o estímulo-alvo ocorreu em sequência, foi considerada apenas a resposta ao primeiro.

#### **Procedimentos para organização e análise dos dados**

Os dados foram digitados no programa EPI-INFO 6.03 (CDC, Atlanta, GA) e analisados através do pacote estatístico Stata 7.0 (STATA Corporation, College Station, TX). A análise dos dados foi desenvolvida em etapas distintas. Inicialmente, foram estimadas frequências simples de todas as variáveis qualitativas categóricas de interesse. Em seguida, as proporções obtidas com os dados dos sujeitos da

pesquisa foram comparadas por meio do teste  $\chi^2$  de Pearson ou teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, foram estimadas as médias e desvio padrão. Foram considerados como resultados estatisticamente significantes aqueles que apresentaram valor  $p < 0,05$ . Finalmente, foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon, para verificar se a diferença era estatisticamente significativa nas medidas de latência e amplitude comparando os mesmos pacientes com e sem o uso de metilfenidato.

### **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, sem restrição, sob o parecer N°13/007. Todos os responsáveis legais pelos pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2), previamente à realização dos exames.

## **ESTUDO II**

### Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo quase-experimental descritivo, de caráter exploratório, que mediu a latência e a amplitude do P300 em casos (TDAH) e controles (sem TDAH).

### Contexto e participantes

Além do grupo clínico (TDAH) já citado no estudo anterior, foram considerados elegíveis para este estudo, na condição de controles, acompanhantes dos indivíduos com TDAH, na faixa etária entre 7 e 16 anos, com ou sem grau de parentesco próximo, e indivíduos provenientes de um outro projeto de pesquisa, orientado pela autora, cujos métodos de obtenção do P300 foram semelhantes.

### Estratégias de pesquisa e coleta de dados

Os dados do segundo estudo também foram coletados no período compreendido entre maio de 2006 e novembro de 2007, de acordo com os critérios de elegibilidade abaixo descritos.

### Critérios de inclusão do grupo controle:

- Adesão voluntária sujeito e de seu responsável;
- Idade entre 7 a 16 anos;
- Ausência de queixas auditivas e de passado de distúrbios otológicos;
- Ausência de evidências clínicas e neuropsicológicas compatíveis com o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, avaliadas através da aplicação do questionário K-SADS-PL v. 1.0, tendo como resultado score menor do que 3;
- Ausência de uso de medicações de uso crônico ou drogas psicotrópicas;
- Presença de Emissões Otoacústicas Transientes em pelo menos 3 bandas de frequências (500, 1000 e 2000 Hz);
- Ausência de queixas de dificuldade de aprendizado.

### Critério de exclusão:

- Presença de febre ou condição patológica no dia do exame;
- Recusa de participação pelo paciente e/ou responsável.

Os critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos do grupo TDAH já foram descritos anteriormente, no primeiro estudo.

### Métodos de avaliação:

Os métodos de avaliação foram iguais ao do primeiro estudo.

### **Procedimentos para organização e análise estatística dos dados**

Os dados foram digitados no programa EPI-INFO 6.03 (CDC, Atlanta, GA) e analisados, quantitativamente, no Stata 7.0 (STATA Corporation, College Station, TX). A análise dos dados foi desenvolvida em etapas distintas. Inicialmente, foram estimadas frequências simples de todas as variáveis qualitativas categóricas de interesse. Em seguida, as proporções obtidas com os dados dos sujeitos da pesquisa foram comparadas por meio do teste  $\chi^2$  de Pearson ou teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, foram estimadas as médias e desvio padrão. Foram considerados como resultados estatisticamente significantes aqueles que apresentaram valor  $p < 0,05$ . Finalmente, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e Wilcoxon, para verificar se a diferença era estatisticamente significativa nas medidas de latência e amplitude obtidas para o grupo clínico (TDAH) e o grupo de controle (não TDAH).

### **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Fundação Baiana para o Desenvolvimento das Ciências, sem restrição, sob N°13/007.

Todos os responsáveis legais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2), previamente à realização dos exames.

## **6 RESULTADOS**

Inicialmente serão apresentados os resultados descritivos e em seguida os dados da análise bivariada, com os respectivos testes estatísticos para verificação da hipótese.

Embora tenham sido realizados dois estudos, os resultados relativos aos aspectos comuns às duas populações são apresentados uma única vez. Em seguida serão apresentados os resultados específicos de cada estudo.

### **Características da população de estudo**

A casuística foi composta por 56 indivíduos na faixa etária de 7 a 16 anos, 25 dos quais pertenciam ao grupo com diagnóstico de TDAH e 31 sem sintomas de TDAH. Foram excluídos da análise quatro indivíduos do grupo clínico, dois por não terem realizado o exame do P300 em uma das etapas e dois por não apresentarem a onda do P300 identificável. Todos os indivíduos do grupo clínico possuíam diagnóstico médico de TDAH do subtipo combinado.

**Tabela 1** - Distribuição dos indivíduos por variáveis sócio-demográficas e dados escolares.

<i>Variável</i>		<i>TDAH</i>		<i>Sem sintomas de TDAH</i>	
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária</b>	7 a 11 anos	12	57,1	17	54,8
	11 a 16 anos	09	42,9	14	45,2
<b>Sexo</b>	Masculino	16	76,2	19	61,3
	Feminino	05	23,8	12	38,7
<b>Faixas de Renda (SM)</b>	Ate 1	03	14,3	02	6,5
	Mais de 1 até 3	10	47,6	09	29,0
	Mais de 3 até 10	08	38,8	15	48,4
	Mais de 10	00	0,0	05	16,1
<b>Rendimento escolar?</b>	Baixo/regular	21	100	12	38,7
	Bom/excelente	00	0,0	19	61,3
<b>Reforço escolar?</b>	Sim	19	<b>90,5</b>	10	<b>32,3*</b>
	Não	02	<b>9,5</b>	21	<b>67,7</b>
<b>Repetências escolares?</b>	Não	08	38,1	24	77,4
	Sim, uma vez	03	14,3	06	19,4
	Sim, mais de vez	10	47,6	01	3,2

SM = Salários Mínimos

\* Qui-quadrado de Pearson  $p < 0,05$

A distribuição etária dos grupos clínico e de controle não evidencia diferenças importantes. A média das idades no grupo clínico foi de 10,52 +/- 2,38 e no de controle 10,77 +/- 2,63. Houve mais indivíduos do sexo masculino entre aqueles que não tinham sintomas de TDAH e a renda familiar do grupo com TDAH mostrou-se mais baixa do que no grupo de controle, concentrando-se 61,9% dos casos na faixa

de até três salários mínimos, contra 35,5% no grupo de controle. Essas diferenças, no entanto, não foram estatisticamente significantes.

O rendimento escolar foi categorizado em duas dimensões: baixo/regular e bom/excelente. Enquanto a proporção do desempenho baixo/regular foi de 38,7% no grupo de controle, no grupo clínico observou-se um índice de 100%, enquanto a necessidade de reforço escolar foi de 90,5% no grupo com TDAH e 32,3% no grupo de controle.

Independentemente da idade de ingresso na escola, a partir da alfabetização tornam-se mais evidentes as dificuldades acadêmicas, segundo as mães. No grupo com TDAH, 47,6% já repetiram o ano mais de uma vez, enquanto que no de controle apenas 3,2% tiveram mais de uma repetência.

Todas as crianças do grupo TDAH tinham histórico de dificuldade em pelo menos uma das disciplinas básicas do ensino fundamental (português, matemática, ciências ou estudos sociais). Em português e matemática os desempenhos eram considerados piores, com 76,2% e 71,4% de relatos de dificuldade, respectivamente, enquanto estudos sociais e ciências apresentaram o mesmo percentual de 52,4%. Avaliando as dificuldades específicas diretamente ligadas ao mau desempenho acadêmico, as queixas mais recorrentes eram as relativas à dificuldade na leitura de textos (80,0%), seguida de cálculos aritméticos (75,0%), interpretação de textos (70,0%) e escrita (65,0%). No grupo de controle, esta distribuição foi mais homogênea, sendo que 45,2% não apresentavam dificuldade em qualquer disciplina e 51,6% não relatavam dificuldades específicas.

Na avaliação da inteligência, quatro indivíduos do grupo clínico (19,0%) apresentaram resultados com escore geral abaixo da média, enquanto os demais obtiveram resultados maiores ou iguais a média. Não houve resultados abaixo da média no grupo de controle.

**Tabela 2** - Distribuição dos indivíduos com TDAH por características clínicas

<i><b>Variável</b></i>	<i><b>TDAH</b></i>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>ICG-S</b>	Não avaliado	03	14,3
	Sem doença	00	0,0
	Levemente doente	00	0,0
	Moderadamente doente	01	4,8
	Definitivamente doente	08	38,1
	Gravemente doente	09	42,9
	Extremamente doente	00	0,0
<b>Comorbidades?</b>	Não	15	71,4
	TDO	05	23,8
	TOC	01	4,8
	TC	01	4,8
	Epilepsia	02	9,5
	Ansiedade	01	4,8
<b>Doenças associadas?</b>	Não	10	47,6
	Alergias	07	33,3
	Enurese	04	19,0
	Outras	01	4,8
<b>Inteligência</b>	Escore $\geq$ a média	17	81,0
	Escore abaixo da média	04	19,0

TDO – Transtorno desafiante opositor; TOC – Transtorno obsessivo compulsivo;  
TC – Transtorno de conduta.

A maioria do grupo clínico (81,0%) apresentou um ICG-S que representa um grau de severidade importante da doença, entre os quais 38,1% foram considerados definitivamente doentes e 42,9% gravemente doentes. A comorbidade mais prevalente foi o transtorno desafiante opositor (23,8%). Dois casos de epilepsia foram relatados. Dentre as doenças associadas, as alergias foram as mais prevalentes (33,3%), seguidas da enurese noturna (19,0%).

Problemas de relacionamento no ambiente social, escolar e familiar foram frequentes em crianças com TDAH. Enquanto apenas 28,6% dos indivíduos desse grupo não apresentavam problemas de relacionamento, os demais apresentaram dificuldades em se relacionar em pelo menos um dos ambientes, sendo o escolar o mais frequente (47,6%).

Todos os participantes do grupo clínico estavam em uso de metilfenidato, com o tempo de tratamento variando de 3 a 79 meses, com uma média de 19,8 meses. Vale ressaltar que o tempo de tratamento não guarda relação direta com o tempo de doença, visto que a busca pelo auxílio médico ocorre, geralmente, no período da pré-escola, quando é comum a manifestação das queixas escolares, tanto em relação ao comportamento, quanto ao desempenho acadêmico. O tempo de doença, considerando o intervalo entre a história de início da doença e a primeira avaliação, variou de 2 a 12 anos com uma média de 6,4 anos. O uso de metilfenidato variou de 15 a 40 mg/dia, divididos em duas tomadas diárias: uma dose pela manhã e outra após um intervalo de seis horas.

### **Resultados do Estudo I**

Na Tabela 3 verifica-se a média e o desvio padrão das amplitudes e latências entre os indivíduos com TDAH, de acordo com as variáveis sócio-demográficas e clínicas. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os diferentes extratos de nenhuma das co-variáveis analisadas.

**Tabela 3** - Média e desvio-padrão das latências e amplitudes dos indivíduos com TDAH de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas.

Variáveis	TDAH – sem uso de metilfenidato					
	Amplitude		P-valor	Latência		P-valor
	Média	DP		Média	DP	
<b>Sexo</b>						
Feminino (n=5)	6,65	1,75	0,6203	373,00	22,05	1,0000
Masculino (n=16)	7,70	3,90		374,88	37,99	
<b>Idade</b>						
De 7 a 10 anos (n=12)	7,14	2,81	0,8312	383,00	33,22	0,7221
De 11 a 16 anos (n=9)	7,87	4,41		376,33	37,76	
<b>Inteligência</b>						
Escore ≥ a média (n=17)	7,50	3,90	0,9286	372,94	35,73	0,8930
Escore abaixo da Média (n=4)	7,26	0,57		380,75	31,51	
<b>Rendimento escolar</b>						
Baixo (n=14)	7,26	3,84	0,6015	376,50	36,94	0,6813
Regular (n=7)	7,83	2,93		370,29	30,76	
<b>Escolaridade do pai</b>						
≤ Ensino Fund.(n=9)	8,02	4,20	0,9433	385,56	33,74	0,2132
> Ensino Fund. (n= 12)	7,03	3,00		366,08	33,77	
<b>Escolaridade da mãe</b>						
≤ Ensino Fund. (n=4)	7,63	3,30	0,7202	382,50	43,22	0,6220
> Ensino Fund. (n=17)	7,41	3,64		372,53	33,24	
<b>Tempo de doença</b>						
De 2 a 6 anos (n=12)	6,95	2,89	0,5697	377,50	34,06	0,7760
De 6 a 12 anos (n=9)	8,13	4,26		370,33	36,36	
<b>Tempo de tratamento</b>						
Até 1 ano (n=9)	7,37	2,50	0,4985 <sup>1</sup>	384,00	35,56	0,2603 <sup>1</sup>
Mais de 1 até 2 anos (n=6)	9,11	5,28		379,33	33,04	
Mais de 2 anos (n=6)	5,91	2,22		355,17	31,09	
<b>Dose diária de MFD</b>						
15 ml (n=2)	8,25	0,06	0,5889 <sup>1</sup>	376,50	71,42	0,4657 <sup>1</sup>
20 ml (n=14)	7,75	3,98		377,14	30,57	
25 ml (n=3)	6,38	1,56		380,67	46,20	
40 ml (n=2)	6,18	4,99		344,00	0,00	
<b>ICG's</b>						
Paciente não avaliado (n=3)	5,41	1,84	0,5909 <sup>1</sup>	376,67	27,79	0,4080 <sup>1</sup>
Moderad. doente (n=1)	7,09	---		368,00	---	
Definitivamente doente n=8	7,80	3,32		383,38	36,60	
Gravemente doente (n=9)	7,86	4,27		366,44	37,77	
<b>Tem bom apetite</b>						
Não (n=7)	5,70	2,62	0,1007	364,00	25,79	0,3702
Sim (n=14)	8,33	3,63		379,64	37,69	

**Tabela 3** - Média e desvio-padrão das latências e amplitudes dos indivíduos com TDAH de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas. (Continuação)

<b>Dorme bem à noite</b>						
Não (n=12)	7,24	4,16	0,6698	370,00	39,26	0,4133
Sim (n=9)	7,73	2,57		380,33	27,61	
<b>Comorbidade</b>						
Ausente (n=15)	7,06	2,86	0,6404	380,60	31,89	0,1286
Presente (n=6)	8,44	4,94		359,00	38,37	
<b>Doenças associadas</b>						
Ausente (n=10)	7,78	3,11	0,5262	389,50	34,85	0,0584
Presente (n=11)	7,16	3,95		360,73	28,87	
<b>Saúde geral</b>						
Boa saúde (n=17)	7,22	2,81	0,7882	377,18	34,86	0,4460
Problemas de saúde (n=4)	8,45	6,15		362,75	34,06	

DP = Desvio-padrão.

<sup>1</sup> Teste de Kruskal-Wallis  $\alpha = 0,05$  (categorias com frequência inferior a dois foram descartadas na aplicação deste teste).

As tabelas 4 e 5 comparam a amplitude e a latência do P300 no grupo de pacientes portadores de TDAH em função do uso do metilfenidato, de acordo com as variáveis sócio demográficas e clínicas. A amplitude não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação às variáveis testadas, à exceção da variável que a relaciona ao apetite dos participantes. A latência revela diferença estatisticamente significativa em quase todas as variáveis testadas, havendo uma tendência para uma menor média de latência do P300 quando os pacientes estão em uso do MFD, do que quando não estão usando o medicamento. A estratificação por gênero mostrou que as meninas tiveram uma redução estatisticamente significativa, o que não aconteceu para os meninos. Na faixa etária de 11 a 16 anos também houve redução estatisticamente significativa na latência com o uso do MFD, o que não ocorreu para a faixa etária mais jovem, de 7 a 10 anos. Os participantes foram divididos em duas faixas etárias (7 a 10 anos e 11 a 16 anos), a fim de melhor observarmos o comportamento da latência do P300, visto que a maturação do sistema nervoso auditivo ocorre por volta dos 10 anos de idade. Indivíduos na faixa etária de 7 a 10 anos apresentam latências maiores e amplitudes menores, independente do uso do metilfenidato, do que aqueles na faixa etária de 11 a 16 anos. O uso do metilfenidato reduziu a latência e a amplitude nas duas faixas

etárias. Entretanto, percebe-se um impacto maior na redução da latência no grupo de maior faixa etária. Somente houve diferença significativa nas medidas de latência para o grupo de 11 a 16 anos ( $p=0,0283$ ).

A média da latência foi menor, de forma estatisticamente significativa, apenas para o extrato de renda maior, de 3 a 10 salários. Para as crianças com escore do Raven maior ou igual à média, a diferença foi estatisticamente significativa, o que não ocorreu para as crianças com escore abaixo da média.

O rendimento escolar não afetou a redução nas médias das latências geradas pelo uso do metilfenidato, de modo que tanto as crianças com rendimento regular quanto aquelas com rendimento baixo tiveram redução significativa.

Com relação à escolaridade dos pais, a diferença foi estatisticamente significativa para os filhos de pais menos escolarizados e mães mais escolarizadas. As crianças com mais tempo de doença também apresentaram diferença estatisticamente significativa com o uso do MFD, o que não ocorreu para aquelas com menos tempo de doença. Na presença de comorbidade, assim como na presença de outras doenças e problemas de saúde em geral, a diferença foi estatisticamente significativa. Com relação ao tempo de tratamento, quanto menor o tempo de uso do metilfenidato maior a redução da latência, sendo a diferença estatisticamente significativa.

**Tabela 4 - Média e desvio-padrão da latência dos pacientes com TDAH conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo o uso do metilfenidato (n=21).**

Variáveis	Latência				P-valor
	Com MFD		Sem MFD		
	Média	DP	Média	DP	
<b>Sexo</b>					
Feminino (n=5)	347,00	35,44	373,00	22,05	<b>0,0431*</b>
Masculino (n=16)	359,38	29,18	374,88	37,99	0,0648
<b>Idade</b>					
De 7 a 10 anos (n=12)	365,92	30,38	383,00	33,22	0,1422
De 11 a 16 anos (n=9)	343,78	26,71	376,33	37,76	<b>0,0283*</b>
<b>Renda</b>					
Até 1 salário mínimo (n=3)	366,33	24,39	370,33	34,96	0,5930
Mais de 1 até 3 salários mínimos (n=10)	363,40	36,38	381,40	40,13	0,1027
Mais de 3 até 10 salários mínimos (n=8)	344,00	21,61	367,25	28,56	<b>0,0422*</b>
<b>Inteligência</b>					
Escore ≥ a média (n=17)	351,76	29,70	372,94	35,73	<b>0,0090*</b>
Escore abaixo da média (n=4)	376,25	27,89	380,75	31,51	0,7150
<b>Rendimento escolar</b>					
Baixo (n=14)	357,21	30,16	376,50	36,94	<b>0,0502</b>
Regular (n=7)	354,86	32,99	370,29	30,76	<b>0,0280*</b>
<b>Escolaridade do pai</b>					
≤ Ensino Fund. (n=9)	362,67	28,88	385,56	33,74	<b>0,0499*</b>
> Ensino Fund. (n=12)	351,75	31,76	366,08	33,77	0,0652
<b>Escolaridade da mãe</b>					
Até Fund. comp. (n=4)	350,75	39,14	382,50	43,22	0,1088
Acima do fund. comp. n=17)	357,76	29,18	372,53	33,24	<b>0,0260*</b>
<b>Tempo de doença</b>					
De 2 a 6 anos (n=12)	368,42	28,90	377,50	34,06	0,1195
De 6 a 12 anos (n=9)	340,44	25,43	370,33	36,36	<b>0,0284*</b>
<b>Tempo de tratamento</b>					
Até 1 ano (n=9)	358,78	35,24	384,00	35,56	<b>0,0327*</b>
Mais de 1 até 2 anos (n=6)	367,17	21,08	379,33	33,04	0,2476
Mais de 2 anos (n=6)	342,17	29,20	355,17	31,09	0,2249
<b>Dose diária de MFD</b>					
15 ml (n=2)	380,50	70,00	376,50	71,42	0,1797
20 ml (n=14)	353,08	25,94	377,14	30,57	<b>0,0015*</b>
25 ml (n=3)	356,67	41,31	380,67	46,20	0,2850
40 ml (n=2)	355,50	2,12	344,00	0,00	0,1797
<b>ICG's</b>					
Não avaliado (n=3)	341,00	29,14	376,67	27,79	0,1088
Moderadamente doente (n=1)	309,00	---	368,00	---	
Definitivamente doente (n=8)	356,88	25,48	383,38	36,60	<b>0,0117*</b>
Gravemente doente (n=9)	366,44	32,16	366,44	37,77	0,7260

**Tabela 4** - Média e desvio-padrão da latência dos pacientes com TDAH conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo o uso do metilfenidato (n=21). (Continuação)

<b>Tem bom apetite</b>					
Não (n=7)	350,14	16,96	364,00	25,79	0,1275
Sim (n=14)	359,57	35,35	379,64	37,69	<b>0,0159*</b>
<b>Dorme bem à noite</b>					
Não (n=12)	356,92	32,02	370,00	39,26	0,1680
Sim (n=9)	355,78	29,79	380,33	27,61	<b>0,0208*</b>
<b>Comorbidade</b>					
Ausente (n=15)	357,07	33,62	380,60	31,89	<b>0,0029*</b>
Presente (n=6)	354,83	22,53	359,00	38,37	0,8927
<b>Doenças associadas</b>					
Ausente (n=10)	362,70	34,61	389,50	34,85	<b>0,0165*</b>
Presente (n=11)	350,73	26,18	360,73	28,87	0,1849
<b>Saúde geral</b>					
Boa saúde (n=17)	356,18	32,44	377,18	34,86	<b>0,0048*</b>
Problemas de saúde (n=4)	357,50	22,66	362,75	34,06	0,5930

n = número de pacientes; DP = Desvio-padrão.

\* Wilcoxon P<0,05

**Tabela 5** - Média e desvio-padrão da amplitude dos pacientes com TDAH conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo o uso do metilfenidato (n=21).

<b>Variáveis</b>	<b>Amplitude</b>				<b>P-valor</b>
	<b>Com MFD</b>		<b>Sem MFD</b>		
	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	
<b>Sexo</b>					
Feminino (n=5)	7,01	1,94	6,65	1,75	0,8927
Masculino (n=16)	7,35	3,16	7,70	3,90	0,7564
<b>Idade</b>					
De 7 a 10 anos (n=12)	6,99	2,63	7,14	2,81	0,8139
De 11 a 16 anos (n=9)	7,63	3,31	7,87	4,41	0,7671
<b>Renda</b>					
Até 1 S.M. (n=3)	8,54	2,32	10,01	3,33	1,0000
Mais de 1 até 3 S. M.(n=10)	8,28	3,02	7,39	2,19	0,6465
Mais de 3 até 10 S.M. (n=8)	5,52	2,18	6,57	4,68	0,8886
<b>Inteligência</b>					
Escore ≥ a média (n=17)	7,41	3,09	7,50	3,90	0,6192
Escore abaixo da Média (n=4)	6,66	1,93	7,26	0,57	0,7150
<b>Rendimento escolar</b>					
Baixo (n=14)	7,47	3,42	7,26	3,84	0,3305
Regular (n=7)	6,86	1,41	7,83	2,93	0,4990

**Tabela 5** - Média e desvio-padrão da amplitude dos pacientes com TDAH conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo o uso do metilfenidato (n=21). (Continuação)

<b>Escolaridade do pai</b>					
≤ Ensino Fund. (n=9)	7,57	3,16	8,02	4,20	0,9528
> Ensino Fund. (n=12)	7,04	2,77	7,03	3,00	0,6379
<b>Escolaridade da mãe</b>					
≤ Ensino Fund (n=4)	8,93	4,50	7,63	3,30	0,7150
> Ensino Fund (n=17)	6,88	2,39	7,41	3,64	0,6874
<b>Tempo de doença</b>					
De 2 a 6 anos (n=12)	7,16	2,46	6,95	2,89	0,3465
De 6 a 12 anos (n=9)	7,40	3,51	8,13	4,26	0,5940
<b>Tempo de tratamento</b>					
Até 1 ano (n=9)	8,46	2,49	7,37	2,50	0,1386
Mais de 1 até 2 anos (n=6)	6,39	1,25	9,11	5,28	0,6002
Mais de 2 anos (n=6)	5,35	4,15	5,91	2,22	0,9165
<b>Dose diária de MFD</b>					
15 ml (n=2)	7,69	0,28	8,25	0,06	0,1797
20 ml (n=14)	7,41	3,05	7,75	3,98	0,7299
25 ml (n=3)	6,62	1,42	6,38	1,56	0,2850
40 ml (n=2)	6,81	6,17	6,18	4,99	0,6547
<b>ICG's</b>					
Não avaliado (n=3)	6,02	1,37	5,41	1,84	0,2850
Moderad. doente (n=1)	13,48	---	7,09	---	---
Definitivamente doente (n=8)	7,78	2,79	7,80	3,32	0,5754
Gravemente doente (n=9)	6,54	2,68	7,86	4,27	0,1386
<b>Tem bom apetite</b>					
Não (n=7)	7,41	3,39	5,70	2,62	<b>0,0280*</b>
Sim (n=14)	7,19	2,72	8,33	3,63	0,1401
<b>Dorme bem à noite</b>					
Não (n=12)	6,86	2,80	7,24	4,16	0,9375
Sim (n=9)	7,81	3,06	7,73	2,57	0,6784
<b>Comorbidade</b>					
Ausente (n=15)	7,17	2,79	7,06	2,86	0,8203
Presente (n=6)	7,51	3,36	8,44	4,94	0,7532
<b>Doenças associadas</b>					
Ausente (n=10)	7,68	2,29	7,78	3,11	0,2845
Presente (n=11)	6,89	3,39	7,16	3,95	0,7221
<b>Saúde geral</b>					
Boa saúde (n=17)	7,68	2,96	7,22	2,81	0,2659
Problemas de saúde (n=4)	5,52	1,91	8,45	6,15	0,1441

n = número de pacientes; DP = desvio-padrão. S.M. = salário mínimo; \* Wilcoxon P<0,05

Visto que parte dos indivíduos fez uso do metilfenidato no primeiro exame e parte no segundo, objetivando eliminar uma possível interferência da ordem de submissão ao procedimento, bem como os efeitos que a experiência adquirida no primeiro teste poderia trazer aos resultados do segundo, verificou-se se ocorreram mudanças nos parâmetros de latência e amplitude para cada grupo, quando o metilfenidato foi utilizado no primeiro ou no segundo exame.

As tabelas 6 e 7 mostram o comportamento da latência e amplitude para as duas faixas etárias quando o metilfenidato foi utilizado no primeiro ou no segundo exame. Independentemente da ordem dos exames, o uso do metilfenidato determina uma redução da latência para ambas as faixas etárias, enquanto que, em relação à amplitude, não se observa um comportamento complementar cuja lógica seria um aumento da amplitude, concomitante à redução da latência. Em todas as análises, a amplitude se comportou de maneira inconstante e inconsistente, apresentando uma grande variabilidade.

**Tabela 6** - Valores de latência e amplitude de acordo com a ordem do exame e o uso do metilfenidato para a faixa etária de 7 a 10 anos.

Uso de Metilfenidato	Faixa etária de 7 a 10 anos (n=12)			
	1º exame		2º exame	
	Amplitude	Latência	Amplitude	Latência
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Apenas no 1º exame (n=8)	7,20 (3,16)	366,38 (35,27)	7,22 (1,87)	379,50 (23,19)
Apenas no 2º exame (n=4)	7,00 (4,55)	369,75 (38,31)	6,57 (1,27)	365,00 (21,94)

n = número de pacientes; DP = Desvio-padrão.

**Tabela 7** - Valores de latência e amplitude de acordo com a ordem do exame e o uso do metilfenidato para a faixa etária de 11 a 16 anos.

Uso de Metilfenidato	Faixa etária de 11 a 16 anos (n=9)			
	1º exame		2º exame	
	Amplitude	Latência	Amplitude	Latência
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Apenas no 1º exame (n=3)	6,30 (3,42)	329,00 (22,91)	5,71 (2,66)	387,00 (42,70)
Apenas no 2º exame (n=6)	8,95 (4,91)	355,00 (11,00)	8,30 (3,35)	351,17 (27,11)

n = número de pacientes; DP = Desvio-padrão.

## Resultados do Estudo II

A Tabela 8 mostra a comparação das latências entre crianças com TDAH e sem TDAH, com resultados estratificados por variáveis demográficas e clínicas. Observa-se diferença estatisticamente significativa em quase todas as variáveis testadas. Independentemente do sexo, crianças não portadoras de TDAH apresentaram latências menores que as crianças com TDAH. Com relação à faixa etária, a diferença é estatisticamente significativa só para as crianças mais velhas. A renda apresenta correlação negativa com a latência, o que sugere que, quanto maior a renda, mais o grupo de teste se diferencia do grupo de controle. Não foi possível avaliar diferenças relativas à cognição, pois não havia crianças com retardo no grupo sem TDAH. A escolaridade do pai é significativa tanto para os pais menos escolarizados, quanto para os não escolarizados; o que não aconteceu em relação à escolaridade da mãe, cuja diferença é estatisticamente significativa apenas para as de maior escolarização. Dormir bem à noite, não ter doenças associadas e ter boa saúde geral também influenciaram os resultados dos exames. Crianças portadoras ou não de TDAH com estado de saúde geral ruim segundo os responsáveis, ou com doenças associadas, apresentam latências semelhantes, diferentemente daquelas consideradas com boa saúde.

**Tabela 8** - Média e desvio-padrão da latência conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo grupos de estudo com TDAH e sem TDAH (N=52)

Variáveis	Latência				P-valor
	TDAH (n=21)		Não TDAH (n=31)		
	Média	DP	Média	DP	
<b>Sexo</b>					
Feminino (n=5, m=12)	373,00	22,05	329,67	25,54	<b>0,0144*</b>
Masculino (n=16, m=19)	374,88	37,99	346,47	40,11	<b>0,0433*</b>
<b>Idade</b>					
De 7 a 10 anos (n=12, m=17)	373,00	33,22	353,47	39,50	0,1439
De 11 a 16 anos (n=9, m=14)	376,33	37,76	323,57	22,17	<b>0,0016*</b>
<b>Renda</b>					
Até 1 salário mínimo (n=3, m=2)	370,33	34,96	347,50	33,23	0,5637
Mais de 1 até 3 S.M.(n=10, m=9)	381,40	40,13	344,78	25,79	<b>0,0453*</b>
Mais de 3 até 10 S.M. (n=8, m=15)	367,25	28,56	340,40	42,69	<b>0,0488*</b>
Mais de 10 S.M. (n=0, m=5)	---	---	327,00	35,74	---
<b>Inteligência</b>					
Escore ≥ a média (n=17, m=31)	372,94	35,73	339,97	35,67	<b>0,0040*</b>
Escore abaixo da média (n=4, m=0)	380,75	31,51	---	---	---
<b>Rendimento escolar</b>					
Baixo (n=14, m=1)	376,50	36,94	456,00	---	---
Regular (n=7, m=10)	370,29	30,76	347,20	35,36	0,2831
Bom (n=0, m=15)	---	---	330,00	23,25	---
Excelente (n=0, m=5)	---	---	332,20	30,05	---
<b>Escolaridade do pai</b>					
≤ Fund completo (n=9, m=8)	385,56	33,74	340,00	23,47	<b>0,0123*</b>
> Fund completo (n=12, m=23)	366,08	33,77	339,96	39,52	<b>0,0386</b>
<b>Escolaridade da mãe</b>					
≤ Fund completo (n=4, m=9)	382,50	43,22	342,44	27,58	0,0896
> Fund completo (n=17, m=22)	372,53	33,24	338,95	39,07	<b>0,0046*</b>
<b>Tem bom apetite</b>					
Não (n=7, m=9)	364,00	25,79	336,44	27,85	0,1243
Sim (n=14, m=21)	379,64	37,69	342,52	39,54	<b>0,0105*</b>
<b>Dorme bem à noite</b>					
Não (n=12, m=7)	370,00	39,26	348,57	35,20	0,5539
Sim (n=9, m=24)	380,33	27,61	337,46	36,18	<b>0,0016*</b>

**Figura 8** - Média e desvio-padrão da latência conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo grupos de estudo com TDAH e sem TDAH (N=52) (Continuação)

<b>Doenças associadas</b>					
Ausente (n=10, m=17)	389,50	34,85	328,29	26,54	<b>0,0004*</b>
Presente (n=11, m=14)	360,73	28,87	354,14	40,96	0,4936
<b>Saúde geral</b>					
Boa saúde (n=17, m=25)	377,18	34,86	336,72	36,65	<b>0,0007*</b>
Problemas de saúde (n=4, m=6)	362,75	34,06	353,50	30,38	0,8312

'n' refere-se ao grupo com TDAH e 'm' refere-se ao grupo sem TDAH; DP = desvio-padrão; S.M. = salário mínimo

A diferença no subtotal da variável 'Tem bom apetite' (no grupo de não portadores de TDAH) deve-se a um dado perdido.

\* Wilcoxon  $P < 0,05$

As mesmas variáveis da tabela anterior foram testadas com as respostas de amplitude intra-grupos (com TDAH e sem TDAH), considerando as variáveis demográficas e clínicas. Observam-se estes resultados na Tabela 9, na próxima página. Ao contrário do comportamento da latência, a amplitude não guarda relação com o gênero. Comparando as duas tabelas, verifica-se ainda que algumas variáveis tais como idade, renda, inteligência, escolaridade dos pais e saúde geral reforçam a coesão dos achados. O grupo sem TDAH apresenta menores latências e maiores amplitudes quando comparado ao grupo com TDAH.

**Tabela 9** - Média e desvio-padrão da latência conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo grupos de estudo com TDAH e sem TDAH (N=52)

Variáveis	Amplitude				P-valor
	TDAH sem MFD (n=21)		Não TDAH (n=31)		
	Média	DP	Média	DP	
<b>Sexo</b>					
Feminino (n=5, m=12)	6,65	1,75	11,12	4,72	0,0578
Masculino (n=16, m=19)	7,70	3,90	10,12	5,79	0,1545
<b>Idade</b>					
7 a 10 anos (n=12, m=17)	7,14	2,81	9,28	4,59	0,2879
11 a 16 anos (n=9, m=14)	7,87	4,41	12,00	5,96	<b>0,0376*</b>
<b>Renda</b>					
Até 1 S.M. (n=3, m=2)	10,01	3,33	19,28	12,19	0,2482
+ 1 até 3 S.M. (n=10, m=9)	7,39	2,19	8,16	3,38	0,9349
+ 3 até 10 S.M. (n=8, m=15)	6,57	4,68	11,10	4,76	<b>0,0239*</b>
+ de 10 S.M. (n=0, m=5)	---	---	9,47	4,57	---

**Tabela 9** - Média e desvio-padrão da latência conforme características sócio-demográficas e clínicas, segundo grupos de estudo com TDAH e sem TDAH (N=52) (Continuação).

<b>Inteligência</b>					
Escore $\geq$ a média (n=17, m=31)	7,50	3,90	10,51	5,34	<b>0,0375*</b>
Escore abaixo da média (n=4, m=0)	7,26	0,57	---	---	---
<b>Rendimento escolar</b>					
Baixo (n=14, m=1)	7,26	3,84	9,99	---	---
Regular (n=7, m=10)	7,83	2,93	8,03	3,77	1,0000
Bom (n=0, m=15)	---	---	12,94	6,18	---
Excelente (n=0, m=5)	---	---	8,88	2,01	---
<b>Escolaridade do pai</b>					
$\leq$ Ensino Fund (n=9, m=8)	8,02	4,20	10,10	7,38	0,5006
$>$ Ensino Fund. (n=12, m=23)	7,03	3,00	10,65	4,63	<b>0,0218*</b>
<b>Escolaridade da mãe</b>					
$\leq$ Fund. comp. (n=4, m=9)	7,63	3,30	10,42	7,42	0,7576
$>$ Fund. comp. (n=17, m=22)	7,41	3,64	10,55	4,44	<b>0,0161*</b>
<b>Tem bom apetite</b>					
Não (n=7, m=9)	5,70	2,62	9,84	6,12	0,1530
Sim (n=14, m=21)	8,33	3,63	10,75	5,24	0,1060
<b>Dorme bem à noite</b>					
Não (n=12, m=7)	7,24	4,16	7,85	3,09	0,4469
Sim (n=9, m=24)	7,73	2,57	11,28	5,65	0,0689
<b>Doenças associadas</b>					
Ausente (n=10, m=17)	7,78	3,11	10,71	5,78	0,1917
Presente (n=11, m=14)	7,16	3,95	10,27	4,95	0,1124
<b>Saúde geral</b>					
Boa saúde (n=17, m=25)	7,22	2,81	10,76	5,43	<b>0,0233*</b>
Prob. de saúde (n=4, m=6)	8,45	6,15	9,46	5,29	0,3938

'n' refere-se ao grupo com TDAH e 'm' refere-se ao grupo sem TDAH; DP = desvio-padrão; S.M. = salário mínimo

A diferença no subtotal da variável 'Tem bom apetite' (no grupo não- TDAH) deve-se a um dado perdido

\* Wilcoxon  $P < 0,05$

Na comparação intragrupos, observa-se que não há diferença entre as latências do P300 para as duas faixas-etárias do grupo TDAH, enquanto que no grupo de controle há uma diferença da ordem de 30 ms, para maior, no grupo mais jovem em relação ao mais velho. A amplitude no grupo TDAH, também não mostra diferença

com a variação da idade. Já no grupo sem TDAH, o aumento da idade revela também um aumento da amplitude.

Quando se compara latência e amplitude entre os grupos observa-se que o grupo sem TDAH possui menores latências e maiores amplitudes, em ambas as faixas etárias. Na faixa etária de 7 a 10 anos, há uma diferença de latência de 20 ms entre os casos de TDAH e controle, e na faixa de 11 a 16 anos esta diferença se destaca mais, alcançando 50 ms. Embora existam diferenças para as duas faixas etárias entre os grupos TDAH e de controle, apenas para o grupo mais velho (11 a 16 anos) foi encontrada significância estatística para latência ( $p=0,016$ ) e amplitude ( $p=0,0376$ ).

## 7 DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se que a média das latências do P300 para o grupo de crianças com TDAH, medidas quando estavam em uso do metilfenidato, foram menores do que quando não estavam usando o metilfenidato. Algumas variáveis parecem ter interferido na variação descrita: o gênero (feminino), a faixa etária (11 a 16 anos), a renda (maior), a inteligência (normal), a escolaridade da mãe (maior), o tempo de doença (maior), a gravidade da doença (moderada e definitivamente doente), o apetite (melhor), o sono (bom), a ausência de comorbidades e de doenças associadas, e a melhor saúde geral. Em função do pequeno tamanho da amostra, não foi possível realizar análise de interação e confundimento, de modo que os resultados serão discutidos apenas descritivamente.

O efeito do metilfenidato no grupo mais jovem provocou, em média, uma redução na latência da ordem de 8 ms enquanto que no mais velho de 33 ms. Vários fatores podem ter colaborado para esta diferença importante. Entre eles podem-se destacar as questões neuromaturacionais, o alto índice de comorbidade, bem como a presença de quatro crianças com inteligência abaixo da média, além de o grupo mais jovem conter os indivíduos com as maiores notas no ICG-s.

As crianças com inteligência abaixo da média não tiveram uma diferença significativa na latência do P300 com o uso do MFD, o que ocorreu de forma estatisticamente significativa para o grupo com inteligência normal. Esses achados estão de acordo com estudos de seguimento que mostram que crianças com TDAH e retardo têm um prognóstico pior e demonstraram que crianças com TDAH e retardo leve tiveram uma resposta ao psicoestimulante superior àquelas crianças com retardo mais grave<sup>(55)</sup>. Embora o retardo mental (RM) não seja um comorbidade esperado no TDAH, ainda hoje o diagnóstico do TDAH em crianças com déficits intelectuais é controverso, uma vez que uma diminuição da atenção e condutas inadequadas são características dessa população, podendo ser mais bem explicadas pela capacidade intelectual deficitária, o que levaria à dificuldade do diagnóstico da comorbidade TDAH-RM.

Em um estudo, no qual foram avaliadas 5.718 crianças sem ou com atraso no desenvolvimento intelectual (capacidade cognitiva limítrofe ou retardo mental leve), observou-se que o TDAH não era um quadro universal, constituindo uma comorbidade verdadeira e devendo ser tratada como tal<sup>(56)</sup>. Outro estudo investigou a validade do diagnóstico de TDAH em crianças com RM, observando correlação clínica, história familiar, resposta terapêutica, estudos laboratoriais, curso e prognóstico, concluindo que essa comorbidade era válida e poderia influenciar no tratamento<sup>(2)</sup>. Estimou-se que de 7% a 18% dos pacientes portadores de RM apresentam diagnóstico comórbido de TDAH<sup>(57)</sup>. Em um estudo envolvendo 95 crianças com RM, divididas em dois subgrupos com ou sem TDAH, observou-se que o grupo com sintomas de TDAH apresentava maiores índices de sintomas de depressão, conflito familiar, não adesão ao tratamento, ansiedade, inadequação social e pior rendimento acadêmico<sup>(11)</sup>. Outros estudos encontraram significativa correlação dos resultados do P300 com o QI avaliado pelo teste de *Wechsler Intelligence Scale for Children Revised* (WISC-R) e pelo escore total da escala Wechsler, especialmente para os itens de atenção e de memória recente<sup>(22,58)</sup>. Visto que condutas inadequadas e diminuição da atenção são comuns ao TDAH e a déficits intelectuais, a presença de RM pode caracterizar-se como um fator de confusão, dificultando a interpretação dos achados. O tamanho reduzido da amostra não permitiu testar essa hipótese.

Outro aspecto importante a considerar é que a interpretação dos resultados dos potenciais eletrofisiológicos auditivos requer uma atenção cuidadosa do examinador, visto que o aumento da idade propicia uma redução sistemática das latências dos potenciais evocados, tanto exógenos quanto endógenos, independentemente do sítio de resposta (curta, média ou longa latência). A idade é um fator cuja influência recai diretamente sobre a latência do potencial evocado cognitivo, pois guarda relação direta com a maturação do SNAC<sup>(48,51)</sup>. É consenso na literatura que o aumento da idade proporciona redução da latência em indivíduos normais, porém este decréscimo é notado com maior nitidez a partir dos 10 anos, idade em torno da qual se completa a maturação da via auditiva central<sup>(29-31)</sup>. Neste estudo optou-se por dividir as faixas etárias em indivíduos de 7 a 10 anos e de 11 a 16 anos, visando a minimizar a influência da maturação auditiva na interpretação dos resultados da pesquisa.

Alguns autores consideram a idade um fator importante no estudo das latências de indivíduos adultos<sup>(9)</sup>. Sugeriram, a partir dos seus resultados, que a cada década, a partir de 45 anos, observa-se um incremento de 10ms na latência.

Os potenciais evocados de longa latência são processos perceptuais e cognitivos resultantes de funções cerebrais altas em resposta a um evento auditivo. O P300, em particular, está relacionado à cognição, ocorrendo quando o indivíduo reconhece, conscientemente, significativas mudanças no estímulo acústico. Assim, o P300 é menos influenciado pelas propriedades físicas do estímulo e mais afetado pelo uso funcional que o indivíduo faz do estímulo. Crianças normais desenvolvem as habilidades perceptuais auditivas juntamente com a maturidade neurológica, que ocorre geralmente até os dez anos. A tendência é que o aumento da idade melhore as respostas eletrofisiológicas até os níveis de resposta do adulto, seguindo-se uma estabilidade e posterior deterioração à medida que a idade avança. Observamos, porém, que não há referência a estudos com crianças normais especificando a taxa de redução da latência por ano de vida.

Os resultados do primeiro estudo sugerem, portanto, que o metilfenidato melhora o processamento cognitivo da informação auditiva, levando-nos a refletir sobre a possibilidade de o potencial de longa latência vir a ser útil para ajudar a discriminar o diagnóstico e identificar a gravidade do transtorno de atenção, além de servir de teste preditivo na introdução da medicação. Esses achados são corroborados por outros estudos<sup>(3,12,21)</sup> que pesquisaram o efeito do Metilfenidato em crianças com TDAH e outros distúrbios da atenção.

No segundo estudo, quando se compararam as latências e amplitudes do grupo TDAH com o de controle, observou-se que o grupo clínico apresentou maiores latências e menores amplitudes que o segundo, nas duas faixas etárias, estando de acordo com os achados de diversos estudos que sugerem a utilização do P300 como um teste auxiliar no diagnóstico e estudo das disfunções atencionais e cognitivas<sup>(3,20,21)</sup>. Isso significa que o tempo em milissegundos entre a apresentação do estímulo raro e o aparecimento da resposta do P300 é maior no grupo TDAH, sugerindo, portanto, uma resposta cortical mais lenta<sup>(18)</sup>.

Esta resposta mais lenta pode estar relacionada tanto a um retardo na maturação do SNAC quanto a déficits relacionados a funções executivas, visto que o P300 requer habilidades que implicam em capacidade de estabelecer objetivos, controlar impulsos e tomada de decisão, além da organização e planejamento de ações para atingir um objetivo.

Quando se comparam as diferentes faixas-etárias intragrupos observa-se que no grupo TDAH não há diferença significativa de latência ou amplitude entre as crianças mais jovens em relação às mais velhas. Já no grupo sem TDAH é possível distinguir as duas faixas etárias claramente, sendo que os mais velhos possuem menores latências e maiores amplitudes.

Uma explicação plausível para estes resultados seria o grau de comprometimento da população estudada, caracterizado pelo ICG-s elevado do grupo, o que por si só já seria um fator de grande importância. Entretanto, há ainda a presença de comorbidades, inteligência abaixo da média e baixo poder aquisitivo, com 62% das rendas familiares situadas até três salários mínimos. Possivelmente, a gravidade da doença e os aspectos maturacionais, associados às outras questões abordadas promoveram uma homogeneidade no grupo no que diz respeito aos processos atentos e cognitivos. Alguns estudos destacam que as comorbidades, gravidade dos sintomas na infância e história familiar são potenciais preditores de persistência do TDAH na idade adulta<sup>(37,55,59)</sup>.

Relaciona-se a amplitude da onda do P300 com a quantidade de informações transmitida pelo estímulo, com os processos cognitivos envolvidos na comparação entre o estímulo alvo e o não-alvo e com a representação mental previamente adquirida do estímulo. Assim, a amplitude decresce com a diminuição da complexidade da tarefa, redução da quantidade de estímulos-alvo percebidos e da motivação. A latência guarda relação com o processamento da informação, ou seja, depende da velocidade de processamento e classificação do estímulo<sup>(20)</sup>.

É importante ressaltar que a amplitude do P300 parece ser um parâmetro de pouca utilidade na interpretação dos resultados. Observa-se grande variabilidade da amplitude em todos os grupos testados, inclusive no grupo sem TDAH. Os valores

absolutos das médias das amplitudes não evidenciam significância estatística quando comparados os resultados inter e intragrupos, sugerindo uma fragilidade no uso deste parâmetro para fins clínicos. Segundo Reis, 2007<sup>(60)</sup>, valores de amplitude ainda necessitam de estudos, pois a faixa de normalidade encontrada na literatura ainda é muito ampla, varia de 1,7 a 20 $\mu$ V.

Alguns estudos com o P300 e populações semelhantes não caracterizaram a amplitude como parâmetro importante na diferenciação de grupos clínicos, ou consideraram apenas a latência como o parâmetro mais importante na análise dos dados<sup>(21,22)</sup>. Esses resultados diferem dos encontrados por Idiazábel e col.<sup>(3)</sup> que encontraram diferenças estatisticamente significantes para amplitude do P300 quando compararam crianças com TDAH, usando ou não o metilfenidato.

Um dos fatores que podem influenciar a amplitude de testes eletrofisiológicos é amplificação, que pode ser entendida como ganho ou sensibilidade. Um aumento na sensibilidade pode implicar em diminuição da amplitude do sinal captado. Para minimizar este efeito é necessário um controle da impedância, que não deve ser superior a 3 Oms. Desta maneira, uma baixa amplitude tem um valor limitado como indicador de comprometimento da condução, uma vez que a amplitude varia mais do que a latência em indivíduos normais e pode ser causada por falhas técnicas. Nos casos onde há comprometimento da latência e da amplitude simultaneamente, esse efeito sobre a amplitude pode estar relacionado a uma dispersão aumentada das velocidades de condução e um desligamento parcial ou completo de algumas fibras. Os defeitos axonais primários podem produzir reduções na amplitude em vez de aumentos da latência, mas a variabilidade deste parâmetro e a interferência de fatores externos dificultam a interpretação dos resultados<sup>(48)</sup>.

Vale ressaltar, que os fatores sócio-culturais podem influenciar nos distúrbios cognitivos e do aprendizado, além de serem preditores dos resultados dos testes de inteligência. O nível de escolaridade dos pais tem se mostrado como fator decisivo para estabelecer as condições de vida da população<sup>(22)</sup>. Neste estudo verificamos que 57,2% das mães e 61,8% dos pais do grupo clínico não concluíram o ensino médio.

Há estudos que encontraram associação entre a escolaridade dos pais, a renda *per capita* familiar e o desempenho da criança na alfabetização. No presente estudo houve uma correlação negativa entre a renda familiar e a latência do P300, estando de acordo com os achados de Baumann et al<sup>(16)</sup>: a medida em que aumenta a renda familiar mensal, tende a reduzir-se o tempo de latência do P300. Observou-se também associação entre latência do P300, renda familiar e escolaridade dos pais na comparação intragrupos (TDAH), com e sem o uso do metilfenidato.

Embora algumas características da população, como baixo desempenho acadêmico, alterações do comportamento social e dificuldades acadêmicas específicas se assemelhem às descritas na literatura, em termos qualitativos<sup>(18,27,30,31,33,41,61)</sup>, a prevalência de tais comprometimentos foi mais expressiva na população deste estudo.

Um dado expressivo e preocupante é que 47,6% dos portadores de TDAH possuem mais de uma repetência escolar, contra apenas 3,2% dos não-portadores. Rohde et al, 1999<sup>(62)</sup>, estudando escolares em Porto Alegre, encontraram números igualmente preocupantes: 87% de repetência para os TDAH e 30% para os de controle.

Outros estudos evidenciam que o mau desempenho escolar observado nesta idade vai impactar significativamente o desempenho acadêmico e profissional dessas crianças<sup>(61)</sup>. Os portadores de TDAH têm menos chances de concluir seus estudos, três vezes mais chances de repetirem o ano e oito vezes mais de serem expulsos da escola, que os não-portadores. Manuzza et al (1997)<sup>(41)</sup> em um estudo de coorte de 16 anos, observaram que portadores de TDAH tinham 2,5 anos de estudo a menos quando comparados com jovens normais. Além disso, tinham ocupações funcionais consideradas de menor importância de acordo com o ranking profissional utilizado.

Quanto ao gênero, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na latência e amplitude do P300 no grupo TDAH sem uso do metilfenidato, corroborando os resultados de outros estudos<sup>(18,52)</sup>. Destaca-se, porém, a diferença significativa entre os gêneros quando comparamos o grupo TDAH e não TDAH.

Sujeito a muitas variações, o P300 parece cumprir a tarefa de separar indivíduos normais de portadores de disfunções cognitivas nas mais diversas patologias. Apesar das controvérsias e da baixa especificidade, acredita-se que os potenciais de longa latência possam vir a contribuir de maneira efetiva nas avaliações e acompanhamento de disfunções cognitivas<sup>(3,17,18,20,47,50,63,64)</sup>. Provavelmente, um fator que tem contribuído para uma utilização mais restritiva desses potenciais é a falta de normatização para adultos e crianças, respeitando-se em relação a essas últimas as diferenças oriundas da maturação do sistema nervoso auditivo central. Observamos nos diversos estudos uma grande variação na utilização de parâmetros importantes do teste, tais como: quantidade de estímulos apresentados, tipo de estímulo, apresentação binaural ou monoaural, derivação dos eletrodos, sensibilidade, tipo de resposta, condições gerais do teste (local, postura, iluminação, ruído, etc)<sup>(20,52,53)</sup>. Outras variações podem ser impostas pelas limitações dos equipamentos de teste, já que alguns possuem apenas um canal e outros só permitem derivações mais simples dos eletrodos. Estudos que avaliaram o P300 com derivação, incluindo áreas centrais, temporais e parietais encontraram diferenças entre amplitudes e latências para cada derivação<sup>(20)</sup>.

Desta maneira, até que outras pesquisas supram as lacunas que ainda reduzem a utilização do P300, este exame deve ser tido como um recurso complementar, subordinado a uma avaliação clínica acurada e a critérios diagnósticos.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população deste estudo, advinda de um serviço de referência e caracterizada por famílias de baixa renda, quando avaliada através da escala de ICG-s caracterizou-se por apresentar um importante grau de severidade da doença, especialmente no grupo mais jovem (com idade até 10 anos). Esta peculiaridade, associada ao número reduzido da casuística, pode restringir ou limitar algumas inferências acerca do tema.

Outra limitação que sugere cautela é o diagnóstico homogêneo no que diz respeito ao subtipo, uma vez que todos os participantes deste estudo eram portadores de TDAH do subtipo combinado. É importante registrar que não houve intencionalidade em homogeneizar a amostra. Aplicados os critérios de exclusão, a casuística foi composta por todos os indivíduos que estavam em atendimento no ambulatório onde foi realizada a pesquisa.

A falta de um padrão de normalidade bem estabelecido para a latência e a amplitude sugere carência de estudos que norteiem as pesquisas para comparação inter-sujeitos. Além disso, segundo relatam alguns estudos, muitos fatores podem interferir no registro dos potenciais de longa latência tais como mudanças no estado de atenção do indivíduo, vigília, alimentação, temperatura corpórea, uso de drogas e medicamentos, dificuldade da tarefa proposta e idade<sup>(22,50,51)</sup>. Estudos controlados e com amostragem probabilística poderiam assegurar aos resultados mais confiabilidade e comparabilidade intra e inter-sujeitos.

A ausência de revisões sistemáticas e meta-análise acerca do tema denunciam a grande variabilidade nas metodologias, principalmente no que diz respeito aos parâmetros de teste, derivações dos eletrodos, tipos de tarefa, quantidade de estímulos e tipos de estímulo, entre outros.

Atualmente existe uma ampla discussão acerca da medicalização com psicoestimulantes em crianças com TDAH, sugerindo falhas no diagnóstico inicial. O diagnóstico, até o momento, é predominantemente clínico, não havendo medidas objetivas que o confirmem. O conhecimento acumulado através de diversos estudos

tem credenciado o P300 como um bom coadjuvante para o diagnóstico, como preditor da introdução de tratamento medicamentoso e controle clínico.

As pesquisas na área da fonoaudiologia têm contribuído para o diagnóstico funcional das patologias associadas ao déficit cognitivo, seja com exames eletrofisiológicos ou com testes que avaliam o processamento auditivo central. Todavia, uma proposta mais recente desta especialidade é a utilização do P300 para monitoração dos efeitos da terapia fonoaudiológica o que abre caminho para uma possível utilização em maior escala deste recurso na prática clínica, visto que a mensuração intra-sujeitos é a condição na qual se encontram as respostas mais estáveis.

## 9 CONCLUSÕES

- O metilfenidato reduz a latência do P300 em crianças portadoras de TDAH com maior gravidade, do subtipo combinado.
- A faixa etária, a condição socioeconômica, indicadores de boa saúde e a escolaridade dos pais podem influenciar a latência do P300 em crianças TDAH e não-TDAH.
- A redução da latência com o uso do MFD sugere que algumas variáveis tais como sexo, idade, inteligência, indicadores sociais e de saúde geral podem influenciar na resposta ao tratamento com esta droga.
- Indivíduos na faixa etária de 7 a 10 anos apresentam latências maiores e amplitudes menores, independentemente do uso do MFD, em relação àqueles com idades entre 11 e 16 anos.
- No grupo de portadores de TDAH não foi observada relação entre latência e idade, na ausência do MFD.
- Não foram detectadas diferenças entre as amplitudes do P300 com e sem o uso do metilfenidato neste estudo.
- Independente do gênero crianças não portadoras de TDAH apresentam latências menores que as crianças com TDAH.

## REFERÊNCIAS

1. Pondé MP, Freire ACC. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in schoolchildren in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007;65:240-4.
2. Souza IGSD, Serra-Pinheiro MA, Fortes D, Pinna C. Dificuldades no diagnóstico de TDAH em crianças. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007;56:14-8.
3. Idiazábal MA, Rodriguez-Vásquez S, Guerrero-Gallo D, Vicent-Sardinero X. Utilidad de los Potenciales Evocados Cognitivos en la Valoración de la Efectividad del Tratamiento con Metilfenidato en Niños con Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad. *Revista de Neurologia*. 2005;40(Suplemento 1):S37-S42.
4. Wannmacher L. DHDA: correto diagnóstico para real indicação de psicoestimulantes. *Organização Pan-Americana da Saúde; Brasília V. 3, Nº 10, 2006*.
5. Cavadas MP, Desgualdo L, Mattos P. Efeito do metilfenidato no processamento auditivo em crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. *Arq Neuropsiquiatria*. 2007:138-43.
6. O uso de metilfenidato/risperidona em pacientes com TDAH na faixa etária de 08 A 14 anos como coadjuvante do tratamento psicoterápico na melhoria do desempenho Escolar e Social. UNESPAR-Fafico-PR. 2006 [cited 07.01.2008] Available: [http://www.assis.unesp.br/encontrosdepsicologia/ANAIS\\_DO\\_XIX\\_ENCONTRO/155\\_LUCIA\\_CONCEICAO\\_GOLLNER\\_MEDEIROS\\_MOREIRA.pdf](http://www.assis.unesp.br/encontrosdepsicologia/ANAIS_DO_XIX_ENCONTRO/155_LUCIA_CONCEICAO_GOLLNER_MEDEIROS_MOREIRA.pdf).
7. Correia Filho AGP. As medicações estimulantes. In: Artmed, editor. *Princípios e Práticas em TDAH* Porto Alegre; 2003. p. 161-73.
8. Pastura GMP. Efeitos Colaterais do Metilfenidato. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2004;31(2):100-4.
9. Arnsten AFTD, Anne G. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through  $\alpha 2$  adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity. *Behavioral and Brain Functions*. 2005;1(2):1-9.
10. Louzã MR, Mattos P. Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007;56:53-6.
11. Pearson DA, Casat CD, Lane M, Jerger SW, Roache JD, et al. Treatment effects of methylphenidate on cognitive functioning in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:677-85.

12. Sunohara GA. Effect of methylphenidate on attention in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): ERP evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):218-28.
13. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorders: A handbook for diagnosis and treatment. New York: Guilford Press; 1998.
14. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare. 1976: p. 534-7.
15. Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX. Stimulant drugs and ADHD: basic and clinical neuroscience. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2002.;190(3):203-4.
16. Baumann SO, Robinson D, Schoroeder S, Barton C. The relationship of late positive ERP's, age, intelligence and lead absorption in socioeconomically disadvantaged children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1987;40:617-23.
17. Della Coletta MV, Scola RH, Wiemes GRM, Fonseca CN, Mäder MJ, Freund AA. Event-related potentials (P300) and neuropsychological assessment in boys exhibiting Duchenne muscular dystrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007;65:59-62.
18. Farias LS, Toniolo IF, Cóser PL. P300: avaliação eletrofisiológica da audição em crianças sem e com repetência escolar. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004;70:194-9.
19. Hillyard ASK. Electrophysiology of cognitive Processing. *Ann Rev Psychol*. 1983;34(33-61):33-64.
20. Idiazábal MA, Palencia-Taboada ABS, Espalader-Gammissans JM. Potenciais evocados cognitivos en el transtorno por déficit de atención con Hiperatividade. *Revista de Neurologia* 2002;34(4):301-5.
21. Schochat E, Scheuer CI, Andrade ERD. ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002;60:742-7.
22. Visioli-Melo JF, Rotta NT. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2000;58:476-84.
23. Junqueira CAO, Colafêmina JF. Investigação da estabilidade inter e intra-examinador na identificação do P300 auditivo: análise de erros. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2002;68:468-78.
24. Rohde LA, Barbosa G, Tramontina S, Polanczyk G. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22:07-11.

25. Ronconi SM. Origem e histórico do TDAH. Journal [serial on the Internet]. 2006 Date [cited 29.06.2008]: Available from: <http://www.daseinpsicologia.com/tdah.htm>.
26. Paine RS. A study of "minimal cerebral dysfunction". *Dev Med Child Neurol*. 1985;10:505-20.
27. Rohde LAM P & cols. *Princípios e Práticas em TDAH*. 1 ed. Porto Alegre: Artmed Editora S.A.; 2003.
28. Angelotti CA. Síndrome do Déficit de Atenção. Journal [serial on the Internet]. 1996 Date [cited 2008 29.06.2008]: Available from: <http://www.angelotti.eti.br/fono/>.
29. *Diagnostical and statistical manual of mental disorders*. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
30. Dias LMR. Programa de estratégias para professores de crianças desatentas, Hiperativas/Impulsivas [Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
31. Rohde LA, Miguel Filho EC, Benetti L, Gallois C, Kieling C. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e na adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2004;31:124-31.
32. Pereira HSA, Alexandra PQC, Mattos P. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): aspectos relacionados à comorbidade com distúrbios da atividade motora. *Revista Brasileira de Saúde materno Infantil*. 2005;5(4):391-402.
33. Mattos P. Consenso brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção / hiperatividade em adultos (TDAH); 2006; Rio de Janeiro.
34. Saboya E, Saraiva D, Palmira A, Lima P, Coutinho G. Disfunção executiva como uma medida de funcionalidade em adultos com TDAH. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007;56:30-3.
35. Dias G, Segenreich D, Nazar B, Coutinho G. Diagnosticando o TDAH em adultos na prática clínica. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007;56:9-13.
36. McGough JJB. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1948-56).
37. Schmitz M, Polanczyk G, Rohde LAP. TDAH: remissão na adolescência e preditores de persistência em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007;56(1).
38. Fischer MBR, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen J *Abnormal Child Psychol*. 2002;30:463-75

39. Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:195-211.
40. Barkley RA, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990.;29:546-57.
41. Mannuzza SK, Bessler A. et al. Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1222-7.
42. Saboya ES, Palmieri A, Lima P, Coutinho G. Disfunção executiva como medida de funcionalidade em adultos com TDAH. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2007 01/08/2007;56(1):30-3.
43. Fontana RDS, Vasconcelos MMD, Werner Júnior J, Góes FVD, Liberal EF. Prevalência de TDAH em quatro escolas públicas brasileiras. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007;65:134-7.
44. CID 10 - Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10 ed. São Paulo: EDUSP; 1992.
45. Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2002;24:196-201.
46. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study Of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56 (12):1073-86.
47. Munhoz MS e Cols. Respostas auditivas de longa latência. In: Munhoz M.S. in: *Audiologia Clínica*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000. p. 231-41.
48. Misulis EK. Potencial Evocado de Spehlmann. Revinter, editor. Rio de Janeiro; 2003.
49. Duarte JL, Alvarenga KDF, Costa OA. Potencial cognitivo P300 realizado em campo livre: aplicabilidade do teste. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004;70:780-5.
50. Brayner ICS. Aplicação do Paradigma Auditivo Oddball no Estudo do P300: Normatização para faixa etária de 7-14 anos e Avaliação de Crianças com Dificuldade de Aprendizagem com e sem Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade [Mestrado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2003.
51. Kraus NMT. Potenciais evocados auditivos de longa latência. In: Katz J, *Tratado de Audiologia Clínica*. 4 ed. São Paulo: Manole; 1999. p. 403--20.
52. Costa S, Costa Filho O, Cardoso MR. Os efeitos da idade e do sexo na latência do P300. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2002;68(6):891-4.

53. Colafêmina JF, Fellipe ACN, Junqueira CAO. Potenciais evocados auditivos de longa latência (P300) em adultos jovens e saudáveis: um estudo normativo. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2000;66(2):144-8.
54. Bandeira D, et al. Matrizes Progressivas Coloridas de Haven - Escala Especial: Normas para Porto Alegre, RS. *Psicologia em Estudo*. 2004;9(3):479-86.
55. Handen BL, Janosky J, McAuliffe S. Long-term follow-up of children with mental retardation/borderline intellectual functioning and ADHD. *J Abnorm Child Psychol*. 1997;25:287-95.
56. Voigt RG, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Katusic SK. Developmental dissociation deviance, and delay: occurrence of attention-deficit-hyperactivity disorder in individuals with and without borderline-to-mild intellectual disability. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006;48:831-5.
57. Gilberg CPE, Grufman M, Themner U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: epidemiological aspects. *Br J Psychiatry*. 1986;149:68-74.
58. Martin FDESGDC. Long Latency event-related potentials (P300) in gifted children. *Brain Development*. 1993;15:173-7.
59. Hechtman L. Predictors of Long-Term Attention-deficit: outcome in children with hyperactivity disorder. *Pediatric Clinics of North America*. 1999;46(5):1039-52.
60. Reis ACMB, Lório MCM. P300 em sujeitos com perda auditiva. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2007;19:113-22.
61. Pastura GMC, Mattos P, Araújo APQC. Desempenho escolar e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2005;32:324-9.
62. Rohde LA, Biederman J, Busnelo ED. ADHD- in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:716-22.
63. Visioli-Melo J, Rotta NT. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2000;58(2-B):476-84.
64. Matas CG, Juan KR, Nakano RA. Potenciais evocados auditivos de média e longa latências em adultos com AIDS. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2006;18:171-6.

## APÊNDICES

### Apêndice A – Questionário

#### Questionário

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masc. ( ) Fem. Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsável: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Data do exame:

Idade do início da vida escolar:

Idade do início da alfabetização:

Escola:

Série:

#### **Dados do prontuário:**

1. Diagnóstico (tipo):
2. Tempo de diagnóstico:
3. Sintomas predominantes:
4. Comorbidades:
5. Uso de medicação: (Nome e dose diária)

#### **Sobre a família:**

1. Os pais vivem juntos? ( ) sim ( ) não

2. Escolaridade:

Pai:

Mãe

3. Número de irmãos: \_\_\_\_\_

4. Renda familiar:

( ) até 1 SM ( ) De 1 a 3 SM ( ) de 3 a 5 SM ( ) > que 5 SM

5. O participante da pesquisa foi o primeiro filho?

( ) sim ( ) não ordem de nascimento \_\_\_\_\_

6. Algum membro da família (entre filhos e pais) são portadores de TDAH?

( ) sim ( ) não

7. Algum membro da família com transtornos psiquiátricos?

( ) sim ( ) não Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

8. Algum parente portador de TDAH? ( ) sim ( ) não

Grau de parentesco \_\_\_\_\_

**Sobre a criança:**

1. A criança tem boa saúde geral? ( ) sim ( ) Não

2. É portadora de algumas das doenças abaixo?

( ) alergias ( ) Otites ( ) Enurese noturna

( ) Encoprese ( ) outros \_\_\_\_\_

3. Dorme bem durante a noite? ( ) sim ( ) Não

4. Tem bom apetite? ( ) sim ( ) não

5. O rendimento escolar do seu filho é:

( ) baixo ( ) regular ( ) excelente

6. Apresenta dificuldades em alguma disciplina?

( ) sem dificuldades ( ) Matemática ( ) Português ( ) Ciências ( ) Estudos Sociais

( ) outras \_\_\_\_\_

7. Apresenta dificuldades em alguma das tarefas abaixo?

( ) Leitura de textos ( ) Interpretação de texto ( ) Escrita ( ) Cálculos

8. Apresenta dificuldades de memória? ( ) sim ( ) Não

9. Necessita de reforço escolar? ( ) Sim ( ) Não

10. Já repetiu alguma série escolar? ( ) não ( ) sim Quantas ? \_\_\_\_\_

11. Seu filho apresenta problemas de relacionamento?

( ) Não ( ) Sim ( ) com familiares ( ) com amigos ( ) com colegas

## Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Avaliação do potencial evocado auditivo P300 em crianças portadoras de TDAH

Investigador principal: Fga. Ana Lúcia Vieira de Freitas Borja

Orientadora da Pesquisa: Prof<sup>a</sup>. Dra. Milena Pondé

Eu, \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_, responsável legal na qualidade de ( Pai /  Mãe) de \_\_\_\_\_ entendo que meu filho(a) foi convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo crianças com e sem Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) conforme descrito no documento abaixo.

#### OBJETIVO E JUSTIFICATIVA DA PESQUISA:

O objetivo geral do estudo é comparar os valores obtidos no exame P300, que é um teste que avalia a atenção da criança, comparando a resposta dos dois grupos, buscando avaliar se o exame se mostra alterado em crianças com TDAH e se o uso do MFD melhora o desempenho no teste.

#### PROCEDIMENTO:

Se concordar em participar do estudo, o pesquisador poderá fazer perguntas a respeito dos antecedentes médicos e escolares do meu filho e da minha família.

A participação do meu filho(a) implica na participação de quatro procedimentos a seguir: avaliação da audição através de triagem auditiva, resposta a um questionário estruturado pelos pais ou responsável, teste de QI e exame do P300.

A triagem auditiva será realizada com audiômetro portátil em ambiente silencioso e consiste, apenas, na colocação de fones de ouvido sobre as orelhas e apresentação de sons de baixa intensidade para avaliar se a audição está dentro dos padrões de normalidade (25 dB NA). Esta etapa caracteriza um critério de inclusão. Caso meu

filho(a) apresente qualquer alteração na triagem ele(a) não participará da pesquisa e será encaminhado ao serviço do Instituto de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia S/C Ltda, de propriedade da pesquisadora, para realização de consulta com otorrinolaringologista e avaliação auditiva completa para esclarecimento diagnóstico e encaminhamento adequado.

O segundo procedimento será o teste de QI (quociente de inteligência) que é um teste psicológico cujo objetivo é avaliar o desenvolvimento intelectual da criança.

Fui informado(a) que o exame do P300 consiste na colocação de 4 (quatro) eletrodos descartáveis sobre a pele (na testa, bochecha e atrás das orelhas) após a limpeza da pele com loção adstringente seguido da colocação de fones de ouvido com plugs descartáveis por onde a criança ouvirá os estímulos do teste, apresentados a 1000 e 2000 Hz numa intensidade de 80 dB. O exame do P300 para os portadores de TDAH será realizado duas vezes, implicando em que uma das vezes a criança não deverá fazer uso do MFD no dia do procedimento. Esclarecemos que a suspensão da medicação será por apenas dois dias, o que não acarreta nenhum tipo de prejuízo no tratamento.

A realização do exame não envolve o uso de agulhas ou qualquer procedimento invasivo que possa causar dor ou qualquer lesão ao organismo.

#### VANTAGENS

Eu compreendo que meu filho(a) não obterá qualquer vantagem imediata com a participação nesse estudo, a não ser o conhecimento dos resultados dos exames pelos familiares e pelo seu médico assistente. Entretanto, os resultados desta pesquisa podem oferecer aos indivíduos com Distúrbio do Déficit de Atenção e Hiperatividade uma melhor avaliação do diagnóstico e acompanhamento da evolução e prognóstico deste distúrbio.

## RISCO E DESCONFORTO

Não há risco do exame produzir quaisquer tipo de lesão auditiva ou extra auditiva contudo, pode haver um discreto desconforto produzido pelo barulho gerado nos fones de ouvido que terá duração, em média de 4(quatro) minutos. É importante ressaltar que este desconforto é raramente relatado pelos pacientes e que não implica em dor ou trauma.

## SIGILO

Eu entendo que todas as informações obtidas farão parte do prontuário médico do paciente e estarão protegidas pelo regulamento do Ambulatório de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública referentes ao sigilo de informações médicas. Portanto, os resultados ou informações que forem utilizados para fins de publicação científica preservará a identidade do paciente.

## DESISTÊNCIA DA PARTICIPAÇÃO

Fui informado(a) de que a minha participação é voluntária e que posso, em qualquer tempo, retirar meu consentimento e interromper a minha participação sem comprometer os cuidados que recebo ou receberei, atualmente ou no futuro, no Ambulatório de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos escreva para o Comitê de Ética e Pesquisa da FBDC. Endereço Av. D. João VI, 274 Brotas Salvador-BA, CEP: 40290-000.

Eu confirmo que a Fonoaudióloga Ana Lúcia Vieira de Freitas Borja me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais meu filho(a) será submetido e os riscos e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

Salvador, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do participante

Assinatura do responsável

## Apêndice C – Artigo publicado

198

# P300: avaliação do potencial evocado cognitivo em crianças com e sem TDAH

Ana Borja<sup>1</sup>  
Milena Ponde<sup>2</sup>

### Resumo

Este estudo apresenta o resultado da investigação do potencial cognitivo P300 em crianças com TDAH, em comparação com um grupo de crianças sem TDAH. Trata-se de um estudo descritivo, de caráter exploratório, que estimou a latência e a amplitude do P300 em crianças portadoras de TDAH, em comparação com crianças sem sintomas de TDAH. A casuística foi composta por 56 indivíduos na faixa etária de 7 a 16 anos, 25 dos quais pertenciam ao grupo com diagnóstico de TDAH e 31 sem sintomas de TDAH. Todos os participantes, representados pelos pais ou responsáveis legais, responderam a um questionário para levantamento de dados sociodemográficos, dados de saúde geral, queixas específicas e desempenho escolar. As crianças foram submetidas a testes para avaliação da audição periférica e potencial evocado cognitivo (P300). Foi observado que os portadores de TDAH possuem latências maiores e amplitude menores, quando comparados com as crianças do grupo de controle, verificando-se significância estatística apenas para o grupo de maior faixa-etária (11 a 16 anos).

**Palavras-chave:** Audiometria de Resposta Evocada; Potencial Evocado P300; Potenciais Evocados Auditivos; Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

### INTRODUÇÃO

O TDAH é considerado um transtorno do desenvolvimento e constitui a principal causa de encaminhamento de crianças para serviços especializados, sendo o distúrbio neurocomportamental mais comum da infância. Estudos nacionais e internacionais situam, em sua maioria, a prevalência de TDAH nas crianças em idade escolar entre 3% e 8%.<sup>1,2</sup> As características que determinam o TDAH são a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade. Há também um comprometimento do desempenho acadêmico, do relacionamento familiar e social, do ajustamento psicossocial e

da vida laborativa<sup>2</sup>. Todos esses fatores colaboram para que o indivíduo, ao longo do seu desenvolvimento, apresente graus variáveis de alterações funcionais e sociais.

O diagnóstico do TDAH é realizado com informações colhidas junto aos pais e professores, por meio de observação clínica da criança e enquadramento nos critérios do sistema Diagnostic and Statistical Manual – DSM-IV da Associação Americana de Psiquiatria.<sup>3</sup> Para caracterizar o transtorno, os sintomas devem estar presentes por, pelo menos, seis meses, comprometer o desempenho acadêmico e (ou) social, e ter início antes dos sete anos de idade.<sup>2, 4</sup> Além dos sintomas básicos do transtorno,

<sup>1</sup> Fonoaudióloga. Professora Auxiliar de Audiologia -UFBA.

<sup>2</sup> Médica psiquiatra. Professora adjunta - Disciplina de Farmacologia - EBMSP.

#### Correspondência para / Correspondence to:

Ana Borja  
Instituto de Ciências da Saúde – UFBA.  
Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Vale do Canela.  
40.110-902 Salvador- Bahia - Brasil.  
E-mail: alborja@ufba.br

em mais de 50% dos casos existem comorbidades, com transtornos do aprendizado, do humor e de ansiedade, transtornos disruptivos do comportamento e transtorno do abuso de substâncias tóxicas e álcool.<sup>2,5,6</sup>

A etiologia do TDAH continua sendo alvo de muitas pesquisas. Embora suas causas ainda permaneçam desconhecidas, a influência de fatores genéticos e ambientais é bem aceita na literatura.<sup>2</sup> Apesar das evidências da contribuição genética para o desenvolvimento do TDAH, não existe um gen específico para essa doença. Os estudos que investigam as bases genéticas sugerem que a transmissão é determinada por vários genes de pequeno efeito.<sup>2,5,7</sup>

Estudos neuropsicológicos também sugerem associação do TDHA com alterações do córtex pré-frontal e de suas projeções em estruturas subcorticais, o que o se associa a frequentes níveis de desatenção, impulsividade, hiperatividade, desorganização e inabilidade social, envolvendo um déficit do sistema inibitório ou das funções executivas da memória de trabalho.<sup>8</sup>

Na atualidade, muitos estudos direcionam seu foco para o comprometimento das funções executivas nesses indivíduos.<sup>9</sup> Vale ressaltar, que cinco dos nove sintomas do módulo de desatenção do critério A do DMS-IV referem-se às funções executivas e de memória. O P300 tem sido valorizado nas pesquisas atuais como um instrumento de investigação do processamento da informação (codificação, seleção, memória e tomada de decisão)<sup>10</sup> e permite avaliar a atividade cortical envolvida nas habilidades de discriminação, integração e atenção do cérebro.<sup>11</sup>

Atualmente, a valorização dos PEALL em distúrbios cognitivos pode ser notada pelo crescente número de publicações que investigam diversos aspectos relacionados a patologias tais como TDAH, Parkinson, Alzheimer, dislexia, além de distúrbios causados por exposição a substâncias tóxicas, ocupacionais ou não.

O P300 tem sido um dos testes eletrofisiológicos mais estudados na atualidade. Existem, contudo, lacunas no que diz respeito à normalização dos seus parâmetros. Além disso,

as metodologias dos estudos disponíveis são bastante variadas, o que restringe o seu uso na rotina clínica.

O objetivo deste estudo é estimar a latência e amplitude do P300 em casos (TDAH) e controles (sem TDAH) e justifica-se pela crescente demanda de ferramentas que auxiliem no diagnóstico e controle clínico dos distúrbios relacionados a déficits cognitivos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Ambulatório de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. A casuística foi composta por 56 indivíduos voluntários, sendo 35 do gênero masculino e 23 do feminino com idade entre 7 a 16 anos. Desses, 25 pertenciam ao grupo com TDAH e 31 ao grupo sem sintomas de TDAH. Foram elegíveis, para o grupo clínico, indivíduos com diagnóstico médico de TDAH, de acordo com os critérios do DSM-IV-TR.

Todos os responsáveis legais responderam a um questionário para levantamento de dados sociodemográficos, escolares e de saúde. Após a aplicação dos questionários, os participantes submeteram-se a avaliação da audição periférica, através das emissões otoacústicas transientes e, em seguida, ao teste do P300.

Para avaliação do P300, foram aplicados 200 estímulos acústicos biauriculares (tone burst), por meio de fones de inserção (3A) com 86 dB de ganho, tempo de rise-fall de 10 ms, platô de 100 ms e frequência de estímulo de 300 Hz, com 20% de probabilidade para o estímulo-não-alvo. Os estímulos-alvo foram apresentados na frequência de 1000 Hz e ocorreram 80% das vezes (140 estímulos), e os não-alvo em 2000 Hz, ocorreram em 20% (40 estímulos) em sequência aleatória, técnica conhecida como paradigma oddball, com discriminação de duas frequências tonais. Os testes foram replicados uma vez, para assegurar a confiabilidade dos achados. Todas as vezes que o estímulo não-alvo ocorreu em sequência, foi considerada como resposta apenas o primeiro.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Fundação Baiana para o Desenvolvimento das Ciências, sem restrição,

200

sob N°13/007, e todos os responsáveis legais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente à realização dos exames.

## RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a distribuição dos indivíduos por variáveis sociodemográficas e dados escolares. A distribuição das faixas etárias entre o grupo clínico e o de controle não evidenciam diferenças importantes. A média das idades no grupo clínico é de 10,52 +/- 2,38 e no de controle 10,77 +/- 2,63. Houve mais indivíduos do sexo masculino entre aqueles que não tinham sintomas de TDAH, e a renda familiar do grupo TDAH mostrou-se mais baixa que a do grupo de controle, concentrando-se 61,9% na faixa de até três salários mínimos, contra 35,5% no grupo de controle.

O rendimento escolar foi categorizado em duas dimensões: baixo-regular e bom-excelente. Enquanto a proporção do desempenho baixo-regular foi de 38,7% nos controles, no grupo clínico observamos um índice de 100%. A necessidade de reforço escolar é de 90,5% no grupo TDAH e de 32,3% no grupo de controle.

Independentemente da idade de ingresso na escola, a partir da alfabetização, tornam-se mais evidentes as dificuldades acadêmicas, segundo as mães. No grupo TDAH, 47,6% já repetiram o ano mais de uma vez, enquanto que, no de controle, apenas 3,2% tiveram mais de uma repetência.

Na Tabela 2 observamos a comparação das latências e amplitudes entre os grupos TDAH e de controle, de acordo com a idade. Verificou-se que as medidas de amplitude e latência dos dois grupos (controle e TDAH) diferiram apenas entre os pacientes mais velhos. Os níveis descritivos (p-valor) obtidos para o grupo de maior faixa etária para amplitude e latência foram:  $p=0,037$  e  $p=0,0016$ , respectivamente. Na comparação intragrupos, observa-se que não há diferença entre as latências do P300 para as duas faixas-etárias do grupo TDAH, enquanto que, no grupo de controle, há uma diferença da ordem de 30 ms para maior, do grupo mais jovem em relação ao mais velho. A amplitude,

no grupo TDAH, também não mostra diferença com a variação da idade. Já no grupo de controle, o aumento da idade revela também um aumento da amplitude.

Quando se comparam latência e amplitude entre os grupos, observa-se que o grupo de controle possui menores latências e maiores amplitudes, em ambas as faixas etárias. Na faixa etária de 7 a 10 anos, há uma diferença de latência de 20 ms entre os casos de TDAH e controle, e, na faixa de 11 a 16, anos essa diferença se destaca mais, alcançando 50 ms. Embora existam diferenças para as duas faixas etárias, entre os grupos TDAH e de controle, apenas para o grupo mais velho (11 a 16 anos) encontrou-se significância estatística para latência ( $p=0,016$ ) e amplitude ( $p=0,0376$ ).

## DISCUSSÃO

Na comparação entre as latências e amplitudes do grupo TDAH com o grupo de controle, observou-se que o grupo clínico apresentou maiores latências e menores amplitudes que o segundo, nas duas faixas etárias, estando de acordo com os achados de diversos estudos que sugerem a utilização do P300 como um teste auxiliar no diagnóstico e estudo das disfunções atencionais e cognitivas.<sup>12,13,14</sup> Isso significa que o tempo, em milissegundos, entre a apresentação do estímulo raro e o aparecimento da resposta do P300 é maior no grupo TDAH, sugerindo, portanto, uma resposta cortical mais lenta<sup>15</sup>

Essa resposta lentificada pode estar relacionada tanto a um retardo na maturação do sistema nervoso auditivo central quanto a déficits relacionados a funções executivas, visto que o P300 requer habilidades que implicam capacidade de estabelecer objetivos, controlar impulsos, tomada de decisão, além da organização e planejamento de ações para atingir um objetivo.

Quando se comparam as diferentes faixas etárias intragrupos, observa-se que, no grupo TDAH, não há diferença significativa de latência ou amplitude entre as crianças mais jovens em relação às mais velhas. Já no grupo de controle, é possível distinguir as duas faixas etárias

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos por variáveis sociodemográficas e dados escolares.

Variável	TDAH		Sem sintomas de TDAH	
	N	%	N	%
Faixa-etária				
7 a 11 anos	12	57,1	17	54,8
11 a 16 anos	09	42,9	14	45,2
Sexo				
Masculino	16	76,2	19	61,3
Feminino	05	23,8	19	38,7
Faixas de Renda (SM)				
Ate 1	03	14,3	02	6,5
+1 até 3	10	47,6	09	29,0
+3 até 10	08	38,8	15	48,4
+10	00	0,0	05	16,1
Rendimento escolar				
Baixo-regular	21	100,0	12	38,7
Bom-excelente	00	0,0	19	61,3
Reforço escolar				
Sim	19	90,5	10	32,3*
Não	02	9,5	21	67,7
Repetências escolares				
Não	08	38,1	24	77,4
Sim, 1 vez	03	14,3	06	19,4
Sim, + 1 vez	10	47,6	01	3,2
QI				
Normal	17	81,0	31	100,0
Com retardo	04	19,0	00	0,0

Notas: SM = Salários Mínimos. \*Qui-quadrado de Pearson  $p < 0,05$ .

Tabela 2. Média e desvio-padrão da amplitude e latência dos pacientes com TDAH e sem TDAH (controle), de acordo com a idade.

Tipo de paciente	Faixas etárias			
	De 7 a 10 anos (n=29)		De 11 a 16 anos (n=23)	
	Amplitude Média (DP)	Latência Média (DP)	Amplitude Média (DP)	Latência Média (DP)
Com TDAH	7,14 (2,81)	373,00 (33,22)	7,87 (4,41)*	376,33 (37,76)*
Controle	9,28 (4,59)	353,47 (39,50)	12,00 (5,96)*	323,57 (22,17)*

Notas: n = número de pacientes; DP = Desvio-padrão.\* Mann-Whitney-Wilcoxon  $p < 0,05$ .

claramente, sendo que os mais velhos possuem menores latências e maiores amplitudes.

É possível que a maturação das habilidades auditivas e os processos atencionais se desenvolvam mais tardiamente nos indivíduos com TDAH. Porém deve-se considerar certas características do grupo estudado que podem ter colaborado para esse achado, tais como o grau

de comprometimento da população estudada, a presença de comorbidades, QI abaixo da média e o baixo poder aquisitivo da população, 62% com renda familiar até três salários mínimos.

Relaciona-se a amplitude da onda do P300 com a quantidade de informações transmitidas pelo estímulo, com os processos cognitivos envolvidos na comparação entre o

202

estímulo alvo e o não-alvo e com a representação mental previamente adquirida do estímulo. Assim, a amplitude decresce com a diminuição da complexidade da tarefa, a redução da quantidade de estímulos-alvo percebidos e da motivação. A latência guarda relação com o processamento da informação, ou seja, depende da velocidade de processamento e da classificação do estímulo.<sup>13</sup>

É importante ressaltar que a amplitude do P300 parece ser um parâmetro de pouca utilidade na interpretação dos resultados desse potencial. Observa-se uma grande variabilidade da amplitude em todos os grupos testados, inclusive no de controle.

Segundo Reis e Iório<sup>16</sup>, valores de amplitude, ainda necessitam de estudos, pois a faixa de normalidade encontrada na literatura ainda é muito ampla, variando de 1,7 a 20 $\mu$ V. Alguns estudos com o P300 e populações semelhantes não caracterizaram a amplitude como parâmetro importante na diferenciação de grupos clínicos<sup>17</sup>, ou consideraram apenas a latência como o parâmetro mais importante na análise dos dados.<sup>14,18</sup>

Vale ressaltar, que os fatores socioculturais podem influenciar nos distúrbios cognitivos e do aprendizado, além de serem preditores dos resultados dos testes de inteligência. O nível de escolaridade dos pais tem se mostrado como fator decisivo para estabelecer as condições de vida da população.<sup>18</sup> Neste estudo, verificamos que 57,2% das mães e 61,8% dos pais do grupo clínico não concluíram o ensino médio.

Há estudos que encontraram associação entre a escolaridade dos pais, a renda per capita familiar e o desempenho da criança na alfabetização. Em nosso estudo, encontramos uma correlação negativa entre a renda familiar e a latência do P300, o que está de acordo com os achados de Baumann e colaboradores<sup>19</sup>: na medida em que aumenta a renda familiar mensal, tende a reduzir-se o tempo de latência do P300.

Embora algumas características da população, como baixo desempenho acadêmico, alterações do comportamento social e dificuldades acadêmicas específicas se assemelhem às descritas na literatura, em termos qualitativos<sup>2,6,15,20,21,22,23</sup>, podemos observar que

a prevalência de tais comprometimentos é mais expressiva na população deste estudo.

Um dado expressivo e preocupante é que 61,9% dos portadores de TDAH possuem mais de uma repetência em seus currículos escolares, o que ocorre com apenas 22,6% dos não-portadores. Rohde e colaboradores<sup>24</sup>, estudando escolares em Porto Alegre, encontraram números ainda mais alarmantes que os deste estudo: 87% para os TDAH e 30% para os de controle.

Outros estudos evidenciam que o mau desempenho escolar observado nessa idade vai impactar significativamente o desempenho acadêmico e profissional dessas crianças. Os portadores de TDAH têm menos chances de concluir seus estudos, três vezes mais chances de repetirem o ano e oito vezes mais de serem expulsos, que os não-portadores. Manuzza e colaboradores<sup>23</sup>, em um estudo de coorte de 16 anos, observaram que portadores de TDAH tinham 2,5 anos de estudo a menos, quando comparados com jovens normais. Além disso, tinham ocupações funcionais consideradas de menor importância, de acordo com o ranking profissional utilizado.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na latência e amplitude do P300 entre o gênero masculino e feminino, corroborando os resultados de outros estudos.<sup>15,25</sup>

Contudo, o P300 ainda não é utilizado largamente na rotina clínica. Provavelmente, um fator que tem contribuído para uma utilização mais restritiva desses potenciais é a falta de uma normalização para adultos e crianças, respeitando-se, em relação a essas últimas, as diferenças oriundas da maturação do sistema nervoso auditivo central. Observamos, nos diversos estudos, uma grande variação na utilização dos parâmetros mais importantes do teste, tais como: quantidade de estímulos apresentados, tipo de estímulo, apresentação binaural ou monoaural, derivação dos eletrodos, sensibilidade, tipo de resposta, condições gerais do teste (local, postura, iluminação, ruído, etc.).<sup>10,13,25</sup>

Sujeito a muitas variações, o P300 parece cumprir, apenas, a tarefa de separar indivíduos normais de portadores de disfunções cognitivas nas mais diversas patologias. Apesar das

controvérsias e da baixa especificidade, acredita-se que os potenciais de longa latência possam vir a contribuir de maneira mais efetiva nas avaliações e acompanhamento das disfunções cognitivas.

Outras variações podem ser impostas pelas limitações dos equipamentos de teste, já que alguns possuem apenas um canal, outros só permitem derivações mais simples dos eletrodos. Estudos que avaliaram o P300 com derivação, incluindo áreas centrais, temporais e parietais, encontraram diferenças entre amplitudes e latências para cada derivação.<sup>13</sup>

Dessa maneira, até que outras pesquisas supram as lacunas que ainda reduzem a utilização do P300, esse recurso deve ser visto como um exame complementar, subordinado à

avaliação clínica acurada e a critérios diagnósticos.

## CONCLUSÃO

- Portadores de TDAH apresentam maiores latências e menores amplitudes do P300, quando comparados ao grupo de controle;
- não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na latência e amplitude do P300 entre o gênero masculino e feminino;
- a idade não se configurou como um fator influente na latência e na amplitude do P300 nas crianças com TDAH, sugerindo uma maturação mais lenta das vias auditivas centrais.

## *P300: cognitive evoked potential in children with and without TDAH*

### *Abstract*

*This study presents the result of the investigation of methylphenidate effect in the latency and amplitude of P300 in children with TDAH. It also investigated the cognitive potential P300 in children with TDAH in comparison with a control group. Two studies were developed: the first, considered almost experimental, of analytical character, only in individuals with TDAH, esteemed the latency and amplitude of P300 in function of methylphenidate use. The second, a descriptive study, of exploratory character, esteemed the latency and amplitude of P300 in cases (TDAH) and controls (without TDAH). The results shows that Ritalina LI reduces the latency of P300 in children with TDAH, with significant results just in the group of age between 11 to 16 years. The amplitudes was not sensitive as a parameter for evaluation of Ritalina in P300, the results presented a great variability in the answers. It was observed, also, that the children with TDAH have larger latencies and reduced amplitudes when compared to the control group, it was verified statistical significance, once again, just in the group of age between 11 to 16 years. Individuals in the age from 7 to 10 years present larger latencies and reduced amplitudes, independent of the use of Ritalina, that those in the age from 10 to 16 years. This study allow us to infer that the use of Ritalina improves the attention process favoring the hearing discrimination and the power of decision.*

**Keywords:** *Audiometry Evoked Response; Event-Related Potentials P300 - Methylphenidate; Evoked Potentials Auditory; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.*

## REFERÊNCIAS

1 ROHDE, L.A. et al. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **R. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.22, p.7-11, 2000.

2 ROHDE, L.A. et al. **Princípios e práticas em TDAH.** Porto Alegre: Artmed, 2003.

3 DIAGNOSTIC and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4<sup>th</sup>.ed. Washington, DC: **American Psychiatric Association**, 2000.

4 CAVADAS, M.; PEREIRA, L.D.; MATTOS, P. Efeito do metilfenidato no processamento auditivo em crianças e adolescentes com

204

- transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.65, n.1, p.138-143, 2007.
- 5 SOUZA, I.G.S. et al. Dificuldades no diagnóstico de TDAH em crianças. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v.56, p.14-18, 2007.
- 6 PASTURA, G.M.C.; MATTOS, P.; ARAÚJO, A.P.Q.C. Desempenho escolar e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. **R. Psiquiatr. Clin.**, São Paulo, v.32, n.6, p.324-329, 2005.
- 7 ROMAN, T.; ROHDE, L.A.; HUTZ, M.H. Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **R. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.24, p.196-201, 2002.
- 8 ARNSTEN, A.F.; DUDLEY, A.G. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through  $\alpha_2$  adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: relevance to therapeutic effects in attention deficit hyperactivity disorder. **Behav. Brain Funct.**, London, v.1, n.1, p.2, 2005.
- 9 SABOYA, E.S. D. et al. Disfunção executiva como medida de funcionalidade em adultos com TDAH. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v.56, n.1, p.30-33, 2007.
- 10 COLAFÊMINA, J.F.; FELLIPE, A.C.N.; JUNQUEIRA, C.A.O. Potenciais evocados auditivos de longa latência (P300) em adultos jovens e saudáveis: um estudo normativo. **R. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v.66, n.2, p.144-148, 2000.
- 11 KRAUS, N.M. Potenciais evocados auditivos de longa latência. In: KATZ, J. (Ed.) **Tratado de audiologia clínica**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1999. p.403-420.
- 12 IDIAZÁBAL, M.A. et al. Utilidad de los potenciales evocados cognitivos en la valoración de la efectividad del tratamiento con metilfenidato en niños con transtorno de déficit de atención con hiperactividad. **R. Neurol.**, Barcelona, v.40, p.S37-S42, 2005. Supl.1.
- 13 IDIAZÁBAL, M.A. et al. Potenciales evocados cognitivos en el transtorno por déficit de atención con hiperactividad. **R. Neurol.**, Barcelona, v.34, n.4, p.301-305, 2002.
- 14 SCHOCHAT, E.; SCHEUER, C.I.; ANDRADE, E.R. ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.60, p.742-747, 2002.
- 15 FARIAS, L.S.; TONIOLO, I.F.; CÓSER, P.L. P300: avaliação eletrofisiológica da audição em crianças sem e com repetência escolar. **R. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v.70, p.194-199, 2004.
- 16 REIS, A.C.M.B.; IÓRIO, M.C.M. P300 em sujeitos com perda auditiva. **Pró-fono: Revista de atualização científica**, Barueri, v.19, p.113-122, 2007.
- 17 BRAYNER, I.C. dos S. **Aplicação do paradigma auditivo "oddball" no estudo do P300: normatização para faixa etária de 7-14 anos e avaliação de crianças com dificuldade de aprendizagem com e sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)-Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
- 18 VISIOLI-MELO, J.F.; ROTTA, N.T. Avaliação pelo P300 de crianças com e sem epilepsia e rendimento escolar. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.58, p.476-484, 2000.
- 19 BAUMANN, S.O.D. et al. The relationship of late positive ERP's, age, intelligence and lead absorption in socioeconomically disadvantaged children. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Limerick, v.40, p.617-623, 1987. Suppl.
- 20 DIAS, L.M.R. **Programa de estratégias para professores de crianças desatentas, hiperativas/impulsivas**. 2005. Dissertação (Mestrado em Psicologia)-Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.
- 21 ROHDE, L.A. et al. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e na adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. **R. Psiquiatr. Clin.**, São Paulo, v.31, p.124-131, 2004.
- 22 MATTOS, P. et al. (Coord.). **Consenso brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção / hiperatividade em adultos (TDAH)**. [Rio de Janeiro: s.n.], 2006.

- 23 MANNUZZA, S. et al. Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, Hagerstown, v.36, p.1222-1227, 1997.
- 24 ROHDE, L.A. et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, Hagerstown, v.38, p.716-722, 1999.
- 25 COSTA, S.M.B. da; COSTA FILHO, O.A.; CARDOSO, M.R.A. Os efeitos da idade e sexo na latência do P300. **R. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v.68, n.6, p.891-894, 2002.

Recebido em / Received: 24/09/2008

## Apêndice D – Aprovação do Comitê de Ética

