ANGELO RAPHAEL TOLENTINO DE REZENDE

**Dificuldades aritméticas em indivíduos com
transtorno do déficit de atenção/hiperatividade:
avaliação clínica e por neuroimagem funcional**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Barbante Casella

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rezende, Angelo Raphael Tolentino de

Dificuldades aritméticas em indivíduos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade : avaliação clínica e por neuroimagem funcional / Angelo Raphael Tolentino de Rezende. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Erasmo Barbante Casella.

Descritores: 1.Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
2.Transtornos de aprendizagem 3.Matemática 4.Metilfenidato 5.Neuroimagem
funcional 6.Imagem por ressonância magnética 7.Transtornos do comportamento
infantil 8. Criança

USP/FM/DBD-297/13

Dedicatória

À minha esposa Renata e aos meus pais, pois
em vocês sempre encontrei apoio e inspiração
para concluir esse trabalho.

Agradecimentos

À minha esposa Renata, pelo amor incondicional e paciência ao longo de todos esses dias e noites.

Ao meu pai e melhor amigo, por ter planejado tudo isso que está acontecendo comigo - obrigado pelo seu amor e incentivo.

À minha mãe e *coach*, por me ensinar como viabilizar todo esse trabalho com sua competência e carinho.

Aos meus irmãos e cunhados, pelo carinho e torcida.

Ao Dr. Erasmo, por ter acreditado em meu potencial para desenvolver tão importante pesquisa. E especialmente pela nossa amizade que surgiu durante essa longa caminhada, isso não tem preço!

Ao Dr. Edson Amaro Jr., por ter desempenhado papel crucial de co-orientador nessa tese, compartilhando toda sua enorme sabedoria do início ao fim desse longo trabalho. Valeu grande Edson!

À Sandra Pacheco, pela disponibilidade contínua em coordenar toda parte neuropsicológica dessa pesquisa.

À Sulamy Castelo Branco, pelo suporte psicopedagógico e por dividir toda sua grande experiência clínica comigo.

À Cecília Periotto, por ter me acolhido no nosso ambulatório do Instituto Central e por ter me ajudado na organização inicial dos meus primeiros pacientes para esta pesquisa.

Ao Dr. Ulysses Doria Filho, pelas análises estatísticas do braço clínico desse trabalho e pelas caronas até o aeroporto de Congonhas ao som de Frank Sinatra.

Ao Paulo Rodrigo Bazan, por ter colocado toda sua genialidade à minha disposição, por ter viabilizado o funcionamento do paradigma dessa tese e pela participação nas coletas e análises de ressonância funcional.

À Andrea Cristina de Lima, pela suporte contínuo nas coletas de ressonância funcional e pela disponibilidade em sempre me ajudar.

À Betinha, pelas orações e palavras certas na hora certa.

À CNPq, pela bolsa de doutorado concedida a mim.

À Dra. Karin Kucian, por ter cedido seu paradigma para ser utilizado nesta pesquisa e pela disponibilidade em sempre tirar minhas dúvidas (mesmo com as diferenças de fuso-horário).

À Dra. Ruth Shalev, por me ensinar sobre a importância da matemática na vida das crianças e por me incentivar a continuar pesquisando nessa área.

Aos colegas do LIM 44 e da secretaria da neurologia da FMUSP, que sempre me ajudaram direta e indiretamente para concluir minha tese.

Às famílias de todas crianças que fizeram parte dessa tese, por acreditar, incentivar e participar dessa pesquisa.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para me fazer alcançar esse grande objetivo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
3. REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1. Transtorno da Matemática, Transtorno Específico das Habilidades Aritméticas, Discalculia e Dificuldades Aritméticas	15
3.2. Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH)	20
3.3. Estudos de Ressonância Magnética funcional: Discalculia, Dificuldades Aritméticas e TDAH	27
4. MÉTODOS	29
4.1. Casuística	31
4.1.1. Pacientes com TDAH do Braço Clínico	33
4.1.2. Pacientes com TDAH do Braço Neuroimagem	34
4.1.3. Presença de dificuldades aritméticas	35
4.1.4. Aspectos específicos do funcionamento aritmético em crianças com TDAH	36
4.1.5. Grupo controle do Braço Clínico	38
4.1.6. Grupo controle do Braço Neuroimagem	38
4.2. Avaliações clínicas	39
4.3. Avaliações neuropsicológicas	40
4.3.1. Testes aplicados no Braço Clínico	40
4.3.1.1. Testes aplicados nos pacientes sem medicação	41
4.3.1.2. Testes aplicados nos pacientes com medicação	42
4.3.1.3. Testes aplicados nos controles na avaliação inicial	42
4.3.1.4. Testes aplicados nos controles na reavaliação	43
4.3.2. Testes aplicados no Braço Neuroimagem	43
4.3.2.1. Pacientes	43
4.3.2.2. Controles	44
4.4. Ressonância Magnética funcional	44
4.4.1. Paradigmas	46

4.4.2. Coleta de dados	52
4.4.2.1. Dinâmica do exame	52
4.4.2.2. Posicionamento do indivíduo	54
4.4.2.3. Medicação durante o exame	55
4.4.3. Análise dos dados	55
4.4.3.1. Armazenamento de imagens	55
4.4.3.2. Análise dos dados estruturais	56
4.4.3.3. Análise dos dados de RMf	56
4.4.3.4. Análise de resposta comportamental	58
4.5. Análise estatística do Braço Clínico	59
5. RESULTADOS	61
5.1. Casuística e avaliações clínicas	63
5.1.1. Pacientes com TDAH do Braço Clínico.....	64
5.1.2. Pacientes com TDAH do Braço Neuroimagem	64
5.1.3. Grupo controle do Braço Clínico	65
5.1.4. Grupo controle do Braço Neuroimagem	66
5.2. Avaliações Neuropsicológicas	67
5.2.1. Braço Clínico	67
5.2.2. Braço Neuroimagem	82
5.3. Ressonância Magnética funcional	82
5.3.1. Descrição da amostra	82
5.3.2. Dados estruturais	82
5.3.3. Dados funcionais	83
5.3.4. Dados comportamentais	93
6. DISCUSSÃO	95
6.1. Caracterização da casuística e métodos empregados	97
6.2. Considerações finais	107
6.3. Limitações do estudo.....	107
7. CONCLUSÕES	109
8. ANEXOS	113
9. REFERÊNCIAS	135

Listas

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

ANOVA:	Análise de covariância
BOLD:	contraste dependente do nível de oxigênio (Blood Oxygenation Level Dependent)
CID 10 -	Classificação internacional de doenças 10 ^a edição
DSM-IV:	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 4 ^o Edição
EPI:	Imagem eco-planar (Echo-planar imaging)
FLAIR:	imagem estrutural (Fluid Attenuation inversion recovery)
FLIRT:	Ferramenta de registro linear
GLM:	Modelo linear geral (General linear model)
MNI:	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MTF:	metilfenidato
QI:	Quociente de inteligência
RM:	Ressonância magnética
RMf:	Ressonância magnética funcional
ROI:	região de interesse
TDAH:	Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade
TDE:	Teste de desempenho escolar
TE:	tempo ao eco
TR:	tempo de repetição
VBM:	Morfometria baseada em voxel (Voxel Based Morphometry)
WISC-III:	Escala de inteligência Wechsler para crianças (Wechsler Intelligence Scale for Children) - 3 ^a edição

Lista de figuras

Figura 1 -	Desenho do experimento de RMf	51
Figura 2 -	Número de pacientes com “bom desempenho” nos testes sem e com medicamento.....	68
Figura 3 -	Número de pacientes com “mau desempenho” nos testes sem e com medicamento.....	68
Figura 4 -	Número de controles com “bom desempenho” na avaliação inicial e na reavaliação	70
Figura 5 -	Número de controles com “mau desempenho” na avaliação inicial e na reavaliação	70
Figura 6 -	Media dos pacientes na sequência Exata	84
Figura 7 -	Media dos controles na sequência Exata	85
Figura 8 -	Media dos pacientes na sequência Aproximada.....	86
Figura 9 -	Media dos controles na sequência Aproximada	87
Figura 10 -	Mapa da análise ANOVA mostrando interação entre grupo (pacientes versus controle) e contraste (condição de cálculos versus condição de tons de cinza).....	88
Figura 11 -	Estimativa do número de indivíduos necessários para haver poder estatístico no giro angular bilateral utilizando nosso paradigma.	90
Figura 12 -	Estimativa do número de indivíduos necessários para haver poder estatístico no pré-cúneo direito utilizando nosso paradigma.	92

Lista de tabelas

Tabela 1 -	Número de itens de subtração simples no Bastos e no TDE Aritmética.....	37
Tabela 2 -	Número de itens de subtração complexa no Bastos e no TDE Aritmética.....	37
Tabela 3 -	Frequência de dificuldades aritméticas nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação	71
Tabela 4 -	Frequência de dificuldades aritméticas nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação	72
Tabela 5 -	Concordância de dificuldades aritméticas no grupo de pacientes antes e depois da medicação.....	73
Tabela 6 -	Concordância de dificuldades aritméticas no grupo controle na avaliação inicial e na reavaliação.....	74
Tabela 7 -	Número de acertos nas tarefas de “subtração simples” nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação	75
Tabela 8 -	Número de acertos na tarefa de “subtração simples” nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação	76
Tabela 9 -	Número de acertos nas tarefas de “subtração complexa” nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação	77
Tabela 10 -	Número de acertos nas tarefas de “subtração complexa” nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação	78
Tabela 11 -	Número de acertos nas tarefas de “subtração simples” no grupo de pacientes antes e depois da medicação.....	79
Tabela 12 -	Número de acertos nas tarefas de “subtração complexa” no grupo de pacientes antes e depois da medicação.....	80
Tabela 13 -	Presença de dificuldade aritmética antes da medicação nos subtipos desatento e combinado	81

Tabela 14 -	Presença de dificuldade aritmética depois da medicação nos subtipos desatento e combinado	81
Tabela 15 -	ANOVA: Porcentagem de acertos	94
Tabela 16 -	ANOVA: Número de tarefas realizadas	94

Resumo

Rezende ART. *Dificuldades aritméticas em indivíduos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade: avaliação clínica e por neuroimagem funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivo. Avaliar a função aritmética em crianças com Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) e determinar se o tratamento com psicoestimulante afeta seu desempenho (braço clínico), além de verificar o padrão de ativação neural em um subgrupo desta amostra durante tarefas de cálculos aritméticos (braço neuroimagem). **Métodos.** Quarenta e duas crianças (de 9 a 12 anos) participaram do braço clínico: 20 com TDAH segundo os critérios do DSM-IV e 22 controles. Estas crianças foram classificados com ou sem dificuldades aritméticas com base em seu desempenho em três testes aritméticos utilizados no Brasil. Todos os participantes do braço clínico foram avaliados em dois momentos: tempo 1 e no tempo 2 quando as crianças com TDAH estavam em uso de metilfenidato (MTF) a uma dose de 0,3-0,5 mg/kg. Foi avaliado o desempenho global em aritmética e, especificamente, exploramos a subtração nos dois tempos. Foram também estudadas 10 crianças com TDAH (seis das quais participaram do braço clínico) que participaram com uso de metilfenidato e 10 crianças saudáveis (oito das quais participaram do braço clínico) que realizaram exame de ressonância magnética funcional (RMf) em duas tarefas (cálculos exatos e aproximados) utilizando paradigma com desenho em bloco em aparelho de 3.0 Teslas. **Resultados.** O grupo TDAH, quando não medicado (tempo 1) cometeu mais erros aritméticos que os controles ($p < 0,001$). No entanto, quando em uso de MTF, o grupo TDAH (tempo 2) fez significativamente menos erros quando comparado com a sua linha de base (tempo 1) e quando comparados aos seus controles (tempo 2). Em exercícios de subtração que requerem procedimentos de empréstimos (subtração complexo), o grupo de TDAH (tempo 1) cometeu mais erros do que nos controles, melhorando significativamente quando em uso da medicação ($p = 0,039$). Em relação à RMf não houve diferenças específicas entre os grupos em cada tarefa isoladamente. Entretanto, houve interação entre o tipo de cálculo (aproximado vs. exato) e grupo (controle vs. TDAH): as crianças com TDAH mostraram atividade diferente do grupo controle na região do cíngulo posterior e pré-cúneo, considerando as duas formas de cálculo. **Conclusões.** O uso de vários testes aritméticos validados permite uma avaliação abrangente e eficaz de crianças em risco de dificuldades de aprendizagem. Assim, fomos capazes de mostrar que o nosso grupo de crianças com TDAH tinha dificuldades aritméticas significativas, mas o tratamento com MTF trouxe melhoras substanciais. A melhora observada foi no desempenho geral e, especificamente, para o desempenho em subtração complexa. Esta melhora pode ter sido devido ao aumento de habilidades de memória de trabalho, gerando menos erros involuntários. Em relação aos resultados de RMf mostramos um resultado ainda não descrito na literatura: a alteração na região posterior do giro do cíngulo e pré-cúneo que possivelmente se deve a alteração funcional intrínseca do TDAH na vigência de medicação com metilfenidato, uma área que já foi descrita na literatura sobre TDAH porém não nessa condição.

Descritores: Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; Transtornos de aprendizagem; Matemática; Metilfenidato; Neuroimagem funcional; Imagem por ressonância magnética; Transtornos do comportamento infantil; Criança

Summary

Rezende ART. *Arithmetic difficulties in children with attention deficit hyperactivity disorder: clinical evaluation and functional neuroimaging* [thesis]. São Paulo, "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2013.

Objective. To evaluate arithmetic function in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and to determine whether stimulant treatment affects their performance (clinical arm), besides verifying the patterns of neural activation on a subgroup from this sample during trials testing arithmetical calculation (neuroimaging arm). **Methods.** Forty-two kids (from 9 to 12 years old) took part in the clinical arm: 20 with ADHD diagnosed according DSM-IV criteria and 22 from control group. These children were classified with or without arithmetic difficulties based on their performance on three arithmetic tests used in Brazil. All participants from the clinical arm were evaluated at 2 time points: time 1 and time 2 when ADHD children were on methylphenidate (MPH) at a dose of 0,3/0,5 mg/kg. Global performance in arithmetic, and specifically, subtraction in these two times was explored. We also evaluate 10 ADHD children (6 of these from the clinical arm) on MPH and 10 healthy control children (8 of these from the clinical arm) using fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging) during two trials testing approximate and exact arithmetical calculation using a block design paradigm in a 3.0 Teslas device. **Results.** The ADHD group, when unmedicated (time 1) made more arithmetic errors than controls ($p < 0,001$). However, when on MPH, ADHD group (time 2) made significantly fewer errors when compared to their baseline (time 1) and when compared to their controls (time 2). On subtraction exercises that require borrowing procedures (complex subtraction), the ADHD group (time 1) committed more errors than controls, while significantly improvement in the medicated state ($p = 0,039$). Regarding the fMRI there was no specific difference between groups on each task isolated. However, there was an interaction between the type of calculation (approximate vs. exact) and group (control vs. ADHD): children with ADHD showed different activity from the control group in the posterior cingulate and precuneus, considering both forms of calculation. **Conclusions.** The use of multiple validated arithmetic tests enables a comprehensive and effective assessment of children at a risk for learning difficulties. Thus, the study was able to show that the ADHD group had significant arithmetic difficulties; on the other side MPH treatment brought substantial improvement. This mentioned improvement was observed in general development, and specifically on complex subtraction performance, what could have been caused by the increase of working memory skills, generating less involuntary errors. Regarding the fMRI, it brought up results not yet described by literature: the alterations of the posterior cingulate gyrus and precuneus what is possibly due to the intrinsic functional alteration of ADHD on MPH, an area that has already been described by ADHD literature nevertheless not on under this condition.

Descriptors: Attention deficit disorder with hyperactivity; Learning disorders; Mathematics; Methylphenidate; Functional neuroimaging; Magnetic resonance imaging; Child behavior disorders; Child.

1 Introdução

De início na infância, o Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) é uma desordem neuropsiquiátrica caracterizada por níveis funcionalmente prejudiciais de desatenção, hiperatividade e impulsividade ^(1,2).

Alterações neurobiológicas têm sido identificadas em indivíduos com TDAH, tanto do ponto de vista funcional quanto estrutural, em áreas como a região pré-frontal dorso-lateral, giro do cíngulo em sua porção ligada à cognição, núcleos da base, lobo parietal, cerebelo, e seus respectivos circuitos ^(3,4).

Inúmeros estudos científicos permitem afirmar que o tratamento de escolha para os pacientes com TDAH é através de farmacoterapia. Neste sentido, o metilfenidato (MTF) é considerado droga de primeira linha ⁽⁵⁻⁷⁾.

É significativa a comorbidade de distúrbios do aprendizado da matemática com o TDAH, variando de 10 a 60% ^(8,9). Já a estimativa da sobreposição entre TDAH e Discalculia é menor, cerca de 11% ⁽¹⁰⁾. Os indivíduos com TDAH apresentam mais dificuldades em matemática do que a população em geral ⁽¹¹⁾; contudo, os mecanismos subjacentes responsáveis por tal sobreposição ainda são desconhecidos.

No presente contexto, *dificuldade* é algo passível de melhora sem abordagem específica. Já *transtorno* ultrapassa este conceito de dificuldade, pois medidas gerais de suporte não são suficientes para corrigir o problema,

fazendo-se necessária a instituição de suporte específico, sendo que mesmo assim o problema ainda pode persistir.

Antes de prosseguir, é necessário esclarecer alguns termos e aspectos taxonômicos ligados aos distúrbios do aprendizado da matemática.

Diferenciação entre *Matemática* e *Aritmética*. O termo Matemática se refere a ampla disciplina na qual um grupo de ciências relacionadas (ex., álgebra, cálculo, geometria analítica, teoria do caos, etc...) englobam o estudo dos números, quantidades, forma e espaço, bem como suas inter-relações através de regras e noções específicas. O termo Aritmética se refere a um ramo dentro da Matemática, que por sua vez aborda os cálculos numéricos ⁽¹²⁾. *Habilidades Aritméticas* envolvem conhecimentos ligados a transcodificação numérica (transformar numerais em números arábicos), representação semântica de quantidades numéricas (do inglês: *numerosity*), compreensão da sintaxe dos números (formação de linha mental numérica) e cálculos aritméticos (adição, subtração, multiplicação e divisão). Estes conhecimentos, por sua vez, fazem parte da base para o aprendizado de conceitos matemáticos mais complexos ⁽¹³⁾.

Com relação aos sistemas classificatórios DSM-IV ⁽¹⁴⁾ e CID-10 ⁽¹⁵⁾, ambos têm diferentes conceitos e nomenclaturas para os distúrbios do aprendizado da matemática. O primeiro utiliza a nomenclatura “Transtorno da Matemática” que inclui desempenho em teste padronizado de matemática muito abaixo do esperado se comparado à idade cronológica, nível intelectual e escolaridade. Observe-se que esta definição agrega também

transtornos da aritmética, além de permitir a presença concomitante de transtornos da linguagem e da leitura.

Mais restrita é a definição adotada pelo CID-10, que como o próprio nome indica denomina “Transtorno Específico das Habilidades Aritméticas” apenas os transtornos ligados às habilidades aritméticas, sem fazer menção à matemática, além de adotar como fator de exclusão a presença concomitante de distúrbio de linguagem e leitura ⁽¹⁵⁾.

Nesse contexto, existe ainda outro termo: “Discalculia do Desenvolvimento” ou simplesmente “Discalculia”. Frequentemente empregado como sinônimo das nomenclaturas descritas acima, e apesar de conceitualmente se aproximar da classificação empregada pelo CID-10, a Discalculia guarda suas diferenças e, portanto, é errado considerá-la como sinônimo de “Transtorno da Matemática” ou de “Transtorno Específico das Habilidades Aritméticas”. A Discalculia representa a porção inferior de um contínuo da capacidade de aprender ⁽¹⁶⁾ e atualmente é compreendida como um distúrbio de função cerebral que se manifesta como um déficit inesperado nas bases do processamento numérico, tal como processamento automatizado ou implícito de quantidades ou números ^(17,18). Sua identificação clínica é tipicamente baseada em um resultado de desempenho aritmético menor do que o percentil 5 em teste padronizado, refletindo habilidades aritméticas muito pobres ⁽⁹⁾. Sendo assim, o diagnóstico de discalculia fica delimitado a apenas um subgrupo de indivíduos com diagnóstico de “Transtornos da Matemática” ou “Transtorno Específico das

Habilidades Aritméticas”, já que estes dois últimos permitem também a inclusão de indivíduos com problemas em *procedimentos aritméticos* (ex., “emprestar”, multiplicar, longas divisões).

Esclarecidos os conceitos anteriores, é de suma importância ressaltar que nesta pesquisa, assim como foi feito por Rubinsten et al. ⁽¹⁹⁾, o foco se voltará para a exploração das *dificuldades aritméticas gerais e menos graves* em indivíduos com TDAH, distinguindo-as da comorbidade discalculia.

As dificuldades aritméticas presentes em crianças com TDAH ainda são muito pouco estudadas. Até onde se sabe, não há estudos publicados no que se refere à correlação entre dificuldades aritméticas, TDAH e Ressonância Magnética funcional de encéfalo (RMf). Existem estudos envolvendo crianças com discalculia (sem a presença de TDAH) e RMf em relação ao processamento numérico ^(20,21), mas não envolvendo crianças com TDAH (sem discalculia) e RMf. Acreditamos que a realização de pesquisa avaliando a capacidade de raciocínio aritmético em pacientes com TDAH, através de investigação clínica acoplada à neuroimagem funcional, possa permitir uma melhor compreensão e por consequência aprimorar a intervenção terapêutica dessas duas condições. Assim sendo, esta é a motivação para o presente estudo científico.

Esta pesquisa tem como objetivo geral descrever aspectos ligados às dificuldades aritméticas em pacientes com TDAH antes e depois do uso de metilfenidato comparado a grupo controle, através de uma releitura de testes padronizados disponíveis no Brasil. Também é nosso objetivo averiguar os

padrões de ativação neural destes pacientes quando em uso da medicação (metilfenidato) através da neuroimagem funcional, ao executar tarefas de cálculos exatos e aproximados. Neste braço do estudo, optamos por estudar somente crianças sem dificuldades aritméticas, afastando assim a possibilidade da presença de discalculia para que esta condição não interferisse na interpretação de nossos achados.

Hipóteses

Nosso primeiro desafio foi desenvolver um teste válido para avaliar as dificuldades aritméticas nas crianças brasileiras, visto que não há consenso até mesmo entre pesquisadores experientes sobre qual seria o melhor teste ⁽²²⁾. Nossa decisão foi propor uma nova leitura de três testes já utilizados no Brasil, ao invés de criar ainda mais uma ferramenta de avaliação. Combinados, esses três testes exploram uma ampla gama de tarefas aritméticas incluindo todos os princípios de McCloskey da função aritmética inata: ⁽²³⁾ compreensão numérica, produção numérica e processamento de cálculo.

Esperamos que este novo critério seja capaz de detectar e replicar em nossa amostra, os achados referentes às dificuldades aritméticas ligadas ao TDAH, encontradas em outros estudos ^(11,19).

No tocante à neuroimagem funcional, na tarefa de comparação aproximada, a nossa hipótese é de que o grupo TDAH deverá apresentar a resposta hemodinâmica cerebral reduzida na borda dos sulcos intraparietal e

pré-central bilateral e na região pré-frontal dorsolateral esquerda em comparação com o grupo com grupo controle. Em contrapartida, quando submetido à tarefa de comparação exata, esperamos que o grupo TDAH tenha a resposta hemodinâmica cerebral reduzida no córtex pré-frontal inferior esquerdo e no giro angular bilateral quando comparado ao grupo controle ⁽²⁰⁾.

2 Objetivos

- 2.1 - Avaliar a frequência das dificuldades aritméticas em indivíduos com TDAH (antes e durante tratamento medicamentoso) comparada ao grupo controle.
- 2.2 - Avaliar a frequência das dificuldades aritméticas nos indivíduos com TDAH antes do tratamento e durante o tratamento medicamentoso.
- 2.3 - Explorar e definir aspectos específicos do funcionamento aritmético em crianças com TDAH.
- 2.4 - Investigar se há diferença entre áreas cerebrais encontradas no estudo de Ressonância Magnética Funcional de indivíduos com TDAH, em relação ao grupo controle, comparando-se: o tipo de cálculo (exato ou aproximado) em indivíduos sem dificuldade aritmética pertencentes a estes grupos.

3 Revisão da Literatura

3.1 Transtorno da Matemática, Transtorno Específico das Habilidades Aritméticas, Discalculia e Dificuldades Aritméticas

Em relação aos sistemas classificatórios, muitos definem os transtornos da matemática (que também incluem os da aritmética) como uma dificuldade inesperada em adquirir proficiência em matemática (particularmente em aritmética), que produz interferência negativa no âmbito acadêmico e nas atividades cotidianas que requerem estas habilidades. O termo *dificuldade inesperada* pode ter conotação ampla, mas habitualmente é usado como uma discrepância entre o desempenho em teste padronizado de aritmética ou matemática quando comparado com o nível intelectual do indivíduo em questão ⁽¹²⁾. Outro ponto a ser ressaltado é o fato de que teste padronizado geralmente avalia a destreza em diversas áreas, incluindo habilidades verbais e espaciais, e em seguida tudo isso é compilado em um único escore global de aquisições matemáticas, assim, há risco substancial de ocorrência de Erro Tipo I ⁽²²⁾ que consiste em rejeitar a hipótese nula quando a mesma é verdadeira (falso positivo). Em outras palavras, o fato de ter havido resultado ruim (discrepante) em relação ao esperado em um teste matemático não pode ser justificado unicamente com um déficit restrito ao campo desta ciência. Neste raciocínio citamos o exemplo a seguir. É sabido que crianças com desenvolvimento adequado das habilidades matemáticas

geralmente trocam a estratégia manual ou mental de contagem por uma estratégia de recuperação dos números pela memória por volta da quarta série ⁽²⁴⁾. Em contrapartida, crianças com TDAH continuam a usar a estratégia imatura de contagem com o auxílio dos dedos mesmo na sexta série ⁽²⁵⁾. A continuidade do uso dos dedos poderia ser inicialmente relacionada a um déficit restrito às habilidades numéricas básicas. Contudo, este argumento é rejeitado pela melhora destas habilidades após o uso de metilfenidato que diminui a utilização dos dedos nas estratégias de contagem das crianças com TDAH, além de elevar a acurácia de suas respostas. Isto sugere que as habilidades de contagem estariam intactas, mas ineficazes num contexto de demanda contínua de esforço mental acelerado ⁽²⁵⁾. Deste modo, após uma avaliação mais criteriosa, a primeira hipótese foi revista, e então considerada nula.

Contudo, ao se suspeitar da presença de dificuldades aritméticas, é necessário lançar mão de testes padronizados, pois atualmente esta ainda é a única maneira disponível para avaliar as habilidades aritméticas, e sua utilização constituem método aceitável para tal finalidade ⁽¹¹⁾. Porém, apesar dos vários testes disponíveis, não há consenso na literatura sobre qual seja o melhor, e nem qual o ponto de corte em relação ao desempenho que deve ser adotado para categorizar a presença (ou ausência) de dificuldades aritméticas ⁽¹⁹⁾.

Além do exposto, acrescente-se que em nível global a forma como cada teste padronizado pretende julgar os “conhecimentos matemáticos”

pode variar muito, não havendo inclusive consenso sobre a definição do que são *conhecimentos matemáticos* ⁽²²⁾.

Além dos termos previamente ressaltados neste texto que se referem aos distúrbios da matemática, vale a pena citar resumidamente alguns outros e seus respectivos critérios. Como por exemplo, Geary e colaboradores usam o termo “transtornos matemáticos” e nele incluem todas as crianças que ficam abaixo do percentil 30 ⁽²⁶⁾ ou do percentil 35 ⁽²⁷⁾ no *Woodcock-Johnson Mathematics reasoning test*. Jordan e colaboradores se referem a “dificuldades matemáticas” e incluem todas as crianças abaixo do percentil 35 na *Woodcock-Johnson Broad Mathematics Composite Score*.

Pelos motivos expostos nos últimos parágrafos, acaba se tornando uma tarefa difícil para os pesquisadores apontarem com precisão os mecanismos responsáveis pelos déficits no aprendizado da matemática.

Neste estudo, iremos explorar as dificuldades aritméticas, particularmente o processamento numérico (capacidade de lidar com os números) de crianças com TDAH. O processamento numérico, inclusive é uma das áreas matemáticas que tem obtido considerável progresso em relação às suas bases anatômicas e mecanismos neurais ⁽²⁸⁾.

A aritmética está presente em nosso dia-a-dia através da utilização de conceitos numéricos e procedimentos de contagem. As pessoas administram seu tempo, seu saldo bancário, datas de aniversário, números ligados às atividades diárias, localizam endereços, etc. Entretanto apesar de

sua importância, ainda as habilidades aritméticas não têm sido tão pesquisadas quanto os outros transtornos da aprendizagem ⁽²⁹⁾.

Alguns autores atribuem os relevantes atrasos nas habilidades aritméticas em crianças com TDAH à desatenção e ao déficit em memória operacional ou em outras funções executivas, necessárias para execução de cálculos ⁽³⁰⁾. Especialmente em cálculos numéricos, pequenos detalhes como posição dos dígitos e diferença de sinais nas operações são cruciais para correta execução dos mesmos ⁽³¹⁾. Porém, nem todas as dificuldades aritméticas se explicam por déficits nestas funções cognitivas gerais provenientes dos sintomas do TDAH. Na outra ponta, temos crianças com TDAH que apresentam mecanismos diferentes para suas dificuldades aritméticas, incluindo déficits específicos de processamento numérico básico (ex., capacidade de entender e manipular quantidades numéricas), manifestações estas também presentes em crianças com discalculia ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Dois importantes avanços em relação ao desenvolvimento das habilidades aritméticas merecem ser destacados. O primeiro provém de estudos neuropsicológicos associados à neuroimagem realizados em adultos saudáveis que reportam a existência de pelo menos duas redes neurais distintas em termos de representação e processamento numéricos ^(32,33). A primeira rede neural tem a participação do lobo frontal inferior esquerdo e do giro angular bilateral, áreas envolvidas na representação linguística (símbolos numéricos, conceitos e regras) que são ativadas durante tarefas de cálculos exatos e funcionam de suporte no gerenciamento

de operações aritméticas sucessivas que envolvem a participação de memória operacional e rotinas de memória verbal. A outra via envolve uma parte específica do lobo parietal, o sulco intraparietal, que desempenha papel crucial na representação básica da quantidade numérica e magnitude dos números. Esta função ocorre independentemente da linguagem.

Dentro dos princípios acima um estudo mostrou a importância da linguagem para se estabelecer noções de cálculos exatos ⁽³⁴⁾.

Contudo, sob uma perspectiva clínica, é importante ter em mente que os mecanismos centrais da Discalculia parecem estar envolvidos com grave déficit na representação de quantidades, na noção de magnitude numérica, e em operações mais simples de aritmética que envolvem estes conceitos. Por outro lado, os problemas envolvendo funções executivas, em especial memória operacional, contam mais a favor de déficits ligados a procedimentos aritméticos mais complexos (ex., “emprestar” números) e ao sequenciamento de etapas na resolução de um problema matemático ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Não há um tratamento específico para os distúrbios da matemática, porém um primeiro passo é verificar se o distúrbio realmente existe, tentar classificá-lo clinicamente e daí traçar uma estratégia de abordagem que poderá variar do simples reforço escolar ao uso de medicação específica (se por exemplo houver um TDAH subjacente), ou até realizar treinamento para tentar adquirir noções de magnitude numérica.

3.2 Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH)

Polanczyk e colaboradores encontraram prevalência de 5,25% de TDAH por meio de revisão sistemática de estudos de prevalência e análise de meta-regressão. Esta prevalência é independente de variações culturais e geográficas e alguns poucos estudos com cifras maiores são facilmente justificadas pelo emprego de diferenças metodológicas ⁽¹⁾.

Mais frequente em meninos do que em meninas na ordem de 2,4 a 2,5:1 ⁽³⁵⁾, diversos motivos são propostos para explicar tal proporção: um residiria no fato dos meninos apresentarem mais sintomas hiperativos e impulsivos do que as meninas, facilitando-lhes o diagnóstico. Em contrapartida, as meninas (que são mais prevalentes no subtipo desatento) passariam despercebidas pois seu comportamento interfere menos no universo alheio.

As causas exatas ainda não são conhecidas. Entretanto, fatores genéticos e ambientais participam da gênese desse transtorno. Os efeitos genéticos e ambientais que levam ao desenvolvimento dos sintomas de TDAH não são independentes. Muito pelo contrário, interagem entre si, corroborando os diferentes fenótipos encontrados nesse transtorno.

Frequentemente, TDAH é a primeira desordem neuropsiquiátrica a aparecer enquanto outras comorbidades surgem na infância tardia, adolescência ou vida adulta.

O diagnóstico é clínico, tendo suas bases fundamentadas no DSM-IV⁽¹⁴⁾ ou no CID-10⁽¹⁵⁾.

O quadro clínico se baseia na presença de níveis inapropriados de desatenção, hiperatividade e impulsividade, prejudiciais à funcionalidade.

Além das variações de apresentação decorrentes da idade, o reconhecimento e diagnóstico do TDAH é frequentemente complicado pela presença de outros transtornos comórbidos⁽³⁶⁾. Muitos profissionais não estão aptos a identificar essas importantes variáveis pela escassez de treinamento formal na área de saúde mental.

Pacientes com TDAH enfrentam dificuldades frequentes tanto na esfera acadêmica como social e ocupacional.

Existem ferramentas utilizadas para complementar o diagnóstico, mas que não são essenciais para o mesmo, consideradas reforçadoras de diagnóstico. Por exemplo, determinadas escalas de comportamento e/ou testagem neuropsicológica.

Existem três tipos identificados de TDAH descritos pelo DSM-IV:

- TDAH tipo combinado: preenche critérios para desatenção e hiperatividade/impulsividade durante os últimos seis meses.
- TDAH tipo predominantemente desatento: preenche apenas os critérios de desatenção durante os últimos seis meses.
- TDAH tipo predominantemente hiperativo / impulsivo: preenche apenas os critérios de hiperatividade/impulsividade durante os últimos seis meses.

O tipo Desatento de TDAH que obedece aos critérios para desatenção e não para hiperatividade/impulsividade, está presente em 20-30% dos relatos de casos clínicos e sua prevalência parece aumentar com a idade ⁽³⁷⁾.

Já o tipo Hiperativo/Impulsivo que tem prevalência menor do que 15% em relatos de crianças, quase não existe em adultos. Nesse tipo, os critérios caracterizam hiperatividade/impulsividade mas não desatenção ⁽⁸⁾.

Finalmente, o tipo mais comum de TDAH é o Combinado, presente em até 50-75% dos casos. Preenche critérios tanto para hiperatividade / impulsividade quanto para desatenção. É o subtipo mais estudado e o único com estudos longitudinais ⁽¹²⁾.

O tratamento medicamentoso é o de escolha para a maioria dos pacientes com TDAH, determinando acentuada melhora nos sintomas cardinais (desatenção, hiperatividade e impulsividade), bem como em aspectos cognitivos, acadêmicos e sociais, e facilitando de modo significativo as atividades do dia a dia destes pacientes ⁽³⁸⁾.

Apesar dos excelentes resultados da terapêutica medicamentosa, vem ganhando importância a necessidade de uma abordagem mais global do paciente com TDAH para otimizar suas diferentes atividades cotidianas. A ação dos medicamentos, melhorando a memória operacional, a atenção, a capacidade de efetuar as atividades rotineiras de modo mais rápido e de ter um controle mais adequado da impulsividade, permitem que o paciente esteja pronto para adquirir novas capacidades em diversos âmbitos. Todavia,

pode ocorrer que isoladamente estas medicações não sejam suficientes para alcançar todas as dificuldades neurocomportamentais existentes.

Deste modo, várias outras intervenções podem ser necessárias, variando em intensidade e tipo, de acordo com cada caso. Estes são os objetivos da abordagem multimodal, que consiste em atuar em múltiplos setores, através de diferentes técnicas e profissionais, de acordo com as necessidades de cada paciente ⁽³⁹⁾.

De modo geral, as intervenções multimodais podem ser divididas em várias frentes: a) psicoeducação dos familiares e do paciente com TDAH, b) abordagem na escola e c) fora da escola.

O tratamento medicamentoso do TDAH tem sido extremamente estudado, através de inúmeras pesquisas utilizando métodos de avaliação do tipo duplo cego e randomizado, que confirmam a eficácia deste tipo de terapêutica.

Os estimulantes, metilfenidato e anfetaminas, por apresentarem maior tamanho de efeito e poucas reações indesejáveis, são considerados de primeira escolha para a terapêutica do TDAH e, de modo geral, apresentam resultados semelhantes ⁽¹²⁾.

As particularidades dos diferentes tipos de estimulantes determinam uma considerável heterogeneidade, não apenas na farmacocinética, como na farmacodinâmica. Além disto, existem características específicas para cada paciente no tocante ao tipo de resposta para cada apresentação. As diferentes formulações apresentam vantagens e desvantagens em relação à

rapidez de ação, momento de pico plasmático e duração da ação. O profissional deve optar por uma das formulações disponíveis de acordo com as particularidades de cada paciente no que tange às suas atividades, que implicam em diferentes padrões de necessidade de cobertura dos sintomas.

Os efeitos colaterais mais comuns do metilfenidato são diminuição do apetite e dificuldade para adormecer. Outras reações adversas menos comuns não costumam ser graves, podendo ocorrer cefaleia, irritabilidade, desconforto abdominal e alterações do humor. A maioria destes efeitos diminuem ou desaparecem com o tempo ou com a diminuição da dose.

Vários estudos têm demonstrado a eficácia dos estimulantes em pacientes com TDAH ⁽⁴⁰⁾, na prevenção de acidentes, abuso de álcool e/drogas ilícitas, e permitindo melhor rendimento acadêmico e profissional. Em relação a pacientes com epilepsia, os quais cerca de 30% apresentam TDAH, referências antigas e sem comprovação científica apontavam que o metilfenidato poderia diminuir o limiar convulsivo. As evidências atuais indicam que o metilfenidato pode ser utilizado com segurança em pacientes com epilepsia controlada ⁽⁴¹⁾. Em relação aos pacientes com epilepsia não controlada, algumas pesquisas sugerem o mesmo tipo de resultado, porém mais estudos ainda são necessários para uma conclusão definitiva.

No tocante à influência do metilfenidato no crescimento, várias pesquisas têm sido publicadas. Destacamos o Multimodal Treatment Study (MTA) que analisou inicialmente por 14 meses ⁽⁴²⁾, de modo randomizado e cego, 579 pacientes com TDAH, com idades entre sete e nove anos. No final

deste período foi constatado menor crescimento no grupo dos pacientes tratados com medicação estimulante em relação aos pacientes tratados sem medicação. Estas crianças permaneceram em seguimento após o término do estudo inicial, mas a partir daí, foi permitido que pudessem mudar de grupo terapêutico de acordo com a vontade de cada família.

Diversos outros tipos de medicamentos podem ser empregados, de acordo com a resposta individual e as diferentes comorbidades.

Em relação à neuroimagem, pesquisas têm revelado alterações anatômicas, por exemplo, demonstrando diminuição do volume de certas áreas cerebrais, mais especificamente o cíngulo, a área pré-frontal dorsolateral, gânglios da base, cerebelo e lobo parietal ^(3,43).

Os primeiros estudos nesse sentido mostraram uma redução volumétrica global nos indivíduos com TDAH. Sete dentre 12 estudos evidenciaram redução total do volume cerebral, especialmente do hemisfério direito, comparado aos controles ⁽⁴⁴⁾.

Posteriormente, os estudos mudaram de foco, concentrando-se em áreas específicas que poderiam ter correlação clínico-biológica com o TDAH, tais como cerebelo, corpo caloso e núcleos da base ⁽⁴⁴⁾.

Medidas cerebelares apontaram redução de volume dos lobúlos da região póstero-inferior do vérmis cerebelar, assim sugerindo possível participação do cerebelo no processo atencional.

Em indivíduos com TDAH, alterações morfométricas são também detectadas nas zonas anterior e posterior do corpo caloso.

O córtex pré-frontal pode ser subdividido em cinco subregiões: região pré-frontal (orbital, dorsolateral e mesial), região pré-motora e região motora. Todos os estudos que mediram pelo menos uma dessas subregiões constataram reduções volumétricas nos indivíduos com TDAH comparados a seus controles ⁽⁴⁴⁾.

Nas últimas décadas, estudos de neuroimagem funcional tem avançado rapidamente, provendo luz no que se refere à neurobiologia e aos efeitos dos diferentes tratamentos empregados em indivíduos com TDAH.

Para melhor compreender como se organiza a atividade cerebral durante determinada tarefa cognitiva, técnicas de neuroimagem funcional são associadas à magneto-encefalografia a fim de integrar alta resolução espacial (da primeira) à alta resolução temporal (da segunda).

Os estudos de ressonância magnética funcional (RMf) envolvendo TDAH têm se focado em tarefas inibitórias, já que a dificuldade de controlar a inibição seria um dos déficits primários do transtorno. Tais estudos revelam hipoativação do córtex pré-frontal direito e do núcleo caudado ^(45,46).

Destaca-se, ainda, o estudo de Shaw ⁽⁴⁷⁾ que avaliou a espessura cortical de pacientes com TDAH, em relação a controles normais. Alterações da maturação cerebral dos portadores deste distúrbio foram encontradas, principalmente nas áreas pré-frontais, com destaque para a região pré-frontal dorsolateral e o cíngulo.

Apesar dos avanços das técnicas de neuroimagem (estrutural e funcional), seu papel atual se restringe ao campo das pesquisas, ou seja, o diagnóstico continua baseado na avaliação clínica do especialista.

3.3 Estudos de RMf: Discalculia, Dificuldades Aritméticas e TDAH

Os estudos de neuroimagem funcional relacionados à discalculia e às dificuldades aritméticas são muito escassos.

Crianças normais (faixa etária de oito a 12 anos) diferem dos adultos no padrão de ativação neural em tarefas aritméticas simples. Enquanto os adultos apresentam ativação essencialmente no sulco intraparietal ^(48,49), domicílio da linha mental numérica ⁽⁵⁰⁾, as crianças apresentam fraca ativação nesta área, ao contrário do que pode ser notado em regiões frontais (áreas responsáveis pela atenção e memória operacional) que apresentam grande ativação durante tarefas aritméticas simples. Com o decorrer dos anos, nota-se o fenômeno de especialização do lobo parietal ao executar este mesmo tipo de tarefa, pois o decréscimo da ativação em regiões pré-frontais é nitidamente constatado ^(48,49).

O relatado acima foi constatado em indivíduos sadios. Por outro lado, em crianças com discalculia foi demonstrada menor ativação neural durante tarefas de cálculos de adição, com resposta aproximada no sulco

intraparietal e no giro frontal bilateral em suas porções mediais e inferiores quando comparadas a um grupo controle ⁽²⁰⁾.

Em 2011, Kucian et al. ⁽²¹⁾ relataram os benefícios do ponto de vista clínico e de neuroimagem funcional em um grupo de crianças com discalculia submetidas a um treinamento intensivo de cinco semanas com o intuito de otimizar aspectos referentes à linha mental numérica. Após as cinco semanas de treinamento, houve melhora nos dados comportamentais (maior número de acertos nas tarefas) e menor recrutamento de áreas envolvidas no processamento numérico, o que pode ser atribuído à automatização dos processos cognitivos necessários para o raciocínio matemático. Todavia, não se sabe o quão duradouro será este efeito.

Também vale ressaltar um importante estudo de RMf em que crianças com TDAH foram avaliadas em dois momentos distintos (sem metilfenidato e com metilfenidato). Os resultados demonstraram melhora do padrão de ativação, durante tarefa de inibição, no córtex pré-frontal esquerdo em regiões dorsomedial e ventrolateral, além de no tálamo, cíngulo e regiões parietais quando em uso do metilfenidato ⁽⁵¹⁾.

Entretanto, não existem estudos publicados (até onde pudemos rever) com as seguintes variáveis juntas: TDAH, dificuldades aritméticas, crianças e RMf.

4 Métodos

Este estudo foi feito com desenho prospectivo, unicêntrico de intervenção.

A aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq / HC – FMUSP recebeu a seguinte referência: 0497/09.

Foram aprovados dois termos de consentimento livre e esclarecido (Anexos A e B) pela CAPPesq, sendo um para o braço clínico e outro para o braço neuroimagem.

Todos os participantes e voluntários assinaram o(s) termo(s) de consentimento livre e esclarecido, de acordo com sua respectiva participação na pesquisa.

A coleta de dados estendeu-se de julho de 2009 a julho de 2013.

4.1 Casuística

A população alvo deste estudo foram indivíduos com diagnóstico de TDAH segundo os critérios do DSM-IV.

Ao todo foram estudadas 49 crianças, divididas entre dois grupos: pacientes e controles.

Este trabalho foi segmentado em dois braços, o primeiro mais amplo, denominado braço clínico, e o segundo, braço neuroimagem no qual realizamos exames de RMf.

Os pacientes provieram de uma população que já se encontrava em atendimento no Ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto da Criança da FMUSP e no Ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto Central da FMUSP; de acordo com os critérios descritos adiante foi realizada uma pré-seleção através dos prontuários dos mesmos.

Em relação ao grupo controle, foram selecionados crianças em duas escolas públicas da cidade de São Paulo que têm parceria com os referidos ambulatórios. Nestas escolas, as professoras com alunos de nove a 12 anos foram instruídas a selecionar crianças, que na opinião das mesmas, tinham rendimento escolar mediano e comportamento adequado. A partir daí, estas professoras preencheram duas escalas: SNAP-IV ⁽⁵²⁾ e Escala de Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade, versão para professores (Benzick) ⁽⁵³⁾, referentes aos alunos pré-selecionados por elas. Estas escalas foram corrigidas por uma neuropsicóloga que excluiu crianças que apresentavam traços de TDAH e importantes dificuldades de aprendizagem. Somente após estes procedimentos, a criança era tida como candidata ao grupo controle. Além dessas duas escolas, também avaliamos filhos de colaboradores dos nossos ambulatórios que seguiram os mesmos passos descritos. Todos pais ou responsáveis destas crianças foram informados sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o braço

clínico da pesquisa (e do braço neuroimagem quando pertinente), autorizando a realização das avaliações neuropsicológicas. Estas foram feitas dentro da própria escola (em sala separada e durante o horário de aula) ou em nosso ambulatório.

Todos os indivíduos incluídos no braço clínico foram avaliados em dois momentos distintos:

- Grupo de pacientes: sem medicação e com medicação. Neste braço do estudo a medicação utilizada foi o metilfenidato de curta ação.
- Grupo controle: avaliação inicial e reavaliação.

Os participantes do braço neuroimagem foram avaliados clinicamente em pelo menos um momento.

4.1.1 Pacientes com TDAH do Braço Clínico

Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico de TDAH segundo os critérios do DSM-IV;
- Quociente Intelectual (QI) total: maior ou igual a 85 pontos; avaliação realizada por neuropsicóloga, utilizando o WISC-III ⁽⁵⁴⁾.
- Idade: entre nove e 12 anos;

CrITÉRIOS de Exclusão:

- Presença de comorbidades neuropsiquiátricas, exceto Transtorno Opositor Desafiador;
- Quociente intelectual total menor que 85 pontos;
- Recusa em participar do estudo ou falta de colaboração para as avaliações;
- Qualquer motivo que na opinião dos pesquisadores envolvesse riscos para a segurança do paciente ou impedisse o uso pretendido no estudo.

4.1.2 Pacientes com TDAH do Braço Neuroimagem**CrITÉRIOS de Inclusão:**

- Diagnóstico de TDAH do subtipo Combinado segundo os critérios do DSM-IV;
- O mesmo em relação ao QI total do braço clínico;
- Destros;

CrITÉRIOS de Exclusão:

- Os mesmos do braço clínico;
- Presença de dificuldades aritméticas em uso de medicação (MTF);
- Contraindicação ao exame de Ressonância Magnética;

- Incapacidade de se manter imóvel durante a aquisição das imagens sem sedação;
- Qualquer motivo que na opinião dos pesquisadores envolvesse riscos para a segurança do indivíduo ou impedisse o uso pretendido no estudo.

4.1.3 Presença de Dificuldades Aritméticas

Critérios de Inclusão:

- “Mau desempenho”, como descrito logo abaixo, em pelo menos dois dos seguintes testes: Teste de Bastos ⁽⁵⁵⁾, TDE Aritmética ⁽⁵⁶⁾ e WISC-III – Sub-teste Aritmética ⁽⁵⁴⁾.
 - o Critérios para ser considerado como “mau desempenho” em cada um dos testes acima:
 - Teste de Bastos: nota total menor ou igual a 58%;
 - TDE Aritmética: nota total deste sub-teste quando transformada em critério qualitativo, correspondendo ao “nível inferior”;
 - WISC-III – Sub-teste Aritmética: nota ponderada menor ou igual a 7;

CrITÉRIOS de ExclusÃO:

- “Bom desempenho”, como descrito logo abaixo, em pelo menos dois dos seguintes testes: Teste de Bastos, TDE Aritmética e WISC-III – Sub-teste Aritmética.
 - o Critérios para ser considerado como “bom desempenho” em cada um dos testes acima:
 - Teste de Bastos: nota total maior que 58%;
 - TDE Aritmética: nota total deste sub-teste quando transformada em critério qualitativo, correspondendo ao “nível médio” ou “nível superior”;
 - WISC-III – Sub-teste Aritmética: nota ponderada maior que 7.

4.1.4 Aspectos específicos do funcionamento aritmético em crianças com TDAH

Todas as operações de subtração do Teste de Bastos e do TDE Aritmética foram divididas em duas categorias: “subtração simples” e “subtração complexa”.

Definiu-se “subtração simples” como aquela em que não ocorria a decomposição dos números ao efetuar a operação aritmética, ou seja todos os dígitos do minuendo eram maiores do que seus respectivos dígitos do subtraendo.

“Subtração complexa” foi aquela em que havia necessidade de decomposição do número durante a operação aritmética, devido ao fato de pelo menos um dos dígitos do minuendo ser menor do que seu respectivo dígito do subtraendo, ocorrendo então o “empréstimo”.

As operações de subtração das duas provas foram então agrupadas de acordo com o critério acima em “subtração simples” e “subtração complexa”. Somados os itens que continham operações de “subtração simples” em ambos os testes, foram encontrados sete itens (tabela 1). Aplicando o mesmo raciocínio em relação às operações de “subtração complexa”, foram encontrados também sete itens (tabela 2).

Tabela 1 - Número de itens de subtração simples no Bastos e no TDE Aritmética

SUBTRAÇÃO SIMPLES	Número de itens
Bastos	3
TDE Aritmética	4
TOTAL	7

Tabela 2 - Número de itens de subtração complexa no Bastos e no TDE Aritmética

SUBTRAÇÃO SIMPLES	Número de itens
Bastos	4
TDE Aritmética	3
TOTAL	7

4.1.5 Grupo Controle do Braço Clínico

Critérios de Inclusão:

- Quociente Intelectual Total maior ou igual a 85;
- Idade entre 9 e 12 anos;
- Ausência de sintomas indicativos de transtornos neuropsiquiátricos;

Critérios de Exclusão:

- Quociente Intelectual menor do que 85;
- Presença de transtornos neuropsiquiátricos;
- Repetência Escolar.

4.1.6 Grupo Controle do Braço Neuroimagem

Critérios de Inclusão:

- Os mesmos do grupo controle do braço clínico;
- Destro;

Critérios de Exclusão:

- Os mesmos do grupo controle do braço clínico;
- Presença de dificuldades aritméticas;

- Contraindicação ao exame de Ressonância Magnética;
- Incapacidade de se manter imóvel durante a aquisição das imagens sem sedação;
- Qualquer motivo que, na opinião dos pesquisadores envolvesse riscos para a segurança do indivíduo ou impedisse o uso pretendido no estudo.

Os instrumentos utilizados para selecionar e avaliar os indivíduos deste estudo foram testes neuropsicológicos, testes específicos de aritmética e questionários do setor de ressonância magnética.

4.2 Avaliações Clínicas

Todos os pacientes do presente estudo foram avaliados por dois neuropediatras com experiência clínica e o diagnóstico foi realizado de acordo com os critérios do DSM-IV (14). A presença de comorbidade neuropsiquiátrica com base nos critérios do DSM-IV foi considerada fator de exclusão para o presente estudo, exceto o Transtorno Opositor Desafiador que possui elevada prevalência em relação ao TDAH.

Após esta avaliação médica inicial, dois questionários foram aplicados:

- Escala de Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade – TDAH – Edyleine Benzick (53): respondido pela escola;
- SNAP-IV (52): respondido pela escola e pela família.

Tais questionários foram usados como reforçadores do diagnóstico de TDAH.

4.3 Avaliações Neuropsicológicas

No Ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto da Criança foram feitos os testes neuropsicológicos referentes ao WISC-III, e no Ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto Central foram aplicados o Teste de Bastos e o Teste de Desempenho Escolar.

4.3.1 Testes aplicados no Braço Clínico

Todos os participantes do braço clínico foram avaliados em dois momentos.

Critério temporal adotado para aplicação dos testes no braço clínico:

- No grupo de pacientes:
 - Testes “sem medicação”: paciente no mínimo há uma semana sem medicação.

- Testes “com medicação”: paciente no mínimo há dois meses usando a medicação.
- Foram padronizados primeiramente os testes “sem medicação” e, posteriormente os testes “com medicação”.
- No grupo controle:
 - Grupo controle: intervalo mínimo de dois meses e máximo de seis meses entre a avaliação inicial e a reavaliação.

4.3.1.1 Testes Aplicados nos pacientes sem medicação

- WISC III - Escala de Inteligência Wechsler para Crianças- Terceira Edição ⁽⁵⁴⁾. Foi desenvolvido para ser usado com crianças desde seis anos até 16 anos e 11 meses de idade. É composto de 13 subtestes os quais se subdividem em seis para escala verbal e sete para escala de execução;
- TDE ⁽⁵⁶⁾ – Teste de Desempenho Escolar - Utilizado para escolares de 1ª a 8ª séries, sendo composto de três sub-testes: escrita, aritmética e leitura;
- Teste de Bastos ⁽⁵⁵⁾ – Protocolo para Cálculo e Raciocínio Matemático (adaptado de Boller e Faglione por Bastos J. A., 2005): teste para avaliação de habilidades matemáticas para crianças de 4ª série, podendo ser aplicado também da 1ª à 6ª série.

4.3.1.2 Testes Aplicados nos pacientes com medicação

- WISC-III – Sub-teste Aritmética;
- TDE: Escrita, Leitura e Aritmética;
- Teste de Bastos.

O metilfenidato de curta ação foi ministrado cerca de 90 minutos antes das referidas avaliações. Todos os pacientes do braço clínico usavam esta medicação.

4.3.1.3 Testes aplicados nos controles na avaliação inicial

- WISC-III: a partir das somas proporcionais dos pontos ponderados da escala verbal e de execução foi obtido o QI Total no grupo controle.
 - Sub-testes da Escala Verbal: Informação, Aritmética, Vocabulário, Dígitos.
 - Sub-testes da Escala de Execução: Completar Figuras, Código, Cubos, Procurar Símbolos.
- TDE Aritmética
- Teste de Bastos

4.3.1.4 Testes Aplicados nos controles na reavaliação

- WISC-III – Sub-teste Aritmética;
- TDE: Aritmética;
- Teste de Bastos.

4.3.2 Testes aplicados no Braço Neuroimagem

4.3.2.1 Pacientes

- WISC-III: a partir das somas proporcionais dos pontos ponderados da escala verbal e de execução foi obtido o QI Total no grupo controle.
 - Sub-testes da Escala Verbal: Informação, Aritmética, Vocabulário, Dígitos.
 - Sub-testes da Escala de Execução: Completar Figuras, Código, Cubos, Procurar Símbolos.
- TDE Aritmética
- Teste de Bastos

Todos pacientes do Braço Neuroimagem estavam em uso de metilfenidato de curta ou longa ação. O medicamento de curta ação foi ministrado cerca de 90 minutos antes das referidas avaliações. Já o de longa ação, no mínimo 90 minutos e no máximo 5 horas.

4.3.2.2 Controles

- WISC-III: a partir das somas proporcionais dos pontos ponderados da escala verbal e de execução foi obtido o QI Total no grupo controle.
- Sub-testes da Escala Verbal: Informação, Aritmética, Vocabulário, Dígitos.
- Sub-testes da Escala de Execução: Completar Figuras, Código, Cubos, Procurar Símbolos.
- TDE Aritmética
- Teste de Bastos

4.4 Ressonância Magnética funcional (RMf)

As imagens de RMf foram adquiridas em equipamento de 3.0T equipado com gradientes de 80 mT/m, utilizando aquisição paralela, bobina de recepção de oito canais, instalado no Departamento de Radiologia - Hospital da Clínicas HC-FMUSP. A aquisição foi baseada no efeito BOLD, com cobertura de todo encéfalo.

Todos estímulos foram apresentados utilizando um sistema dedicado (Eloquence-Invivo-EUA) e os paradigmas foram programados em sistema utilizado no departamento (Eprime, Psylabs). Este sistema usava estímulo

visual de alta resolução, sincronizava a apresentação do estímulo com a aquisição das imagens e resposta do sujeito (via botão).

Avaliação funcional: a avaliação por RMf dos pacientes foi feita através de parâmetros já testados na instituição, caracterizados os melhores ajustes de obtenção da RMf com a seqüência T2 eco planar (EPI) “epi-bold” para o cérebro inteiro. As aquisições sensíveis ao efeito BOLD foram assim realizadas:

EPI GRE T2 – BOLD PACE: TR 2000, TE 30, voxels isotrópicos de 3 mm de aresta, TR = 2 s, TE = 30 ms, 43 fatias no plano AC-PC, com 166, 166 e 186 volumes (paradigma de cálculo exato, de cálculo aproximado e de magnitudes, respectivamente), desprezando os primeiros 4 TR's, referentes à estabilização do sinal (saturação T1).

As seqüências “exato” e “aproximado” totalizaram 332 segundos cada uma delas. Já a seqüência de “comparação de magnitudes” totalizou 372 segundos. Esta última foi apresentada duas vezes ao longo de todo o exame. A ordem de apresentação das seqüências foi randomizada para cada indivíduo. O tempo total do exame foi de cerca de 30 minutos.

4.4.1 Paradigmas

O exame de Ressonância Magnética funcional (RMf): foi dividido em três *trials* ou experimentos (sequências):

- a) Sequência Exata: sequência de determinação de resultados exatos, em que havia duas condições diferentes, uma para condição de julgamento e outra para condição controle. Na condição de julgamento, o participante foi instruído a fazer a adição (soma) de dois números, e escolhia entre duas respostas através de dois botões (decisões forçadas e restringidas) correspondentes à opção que representava a resposta correta: cada botão estava associado à uma opção. Estas tarefas de adição consistiam de números arábicos uni-digitais em um tom de próximo ao branco ocupando retângulos de 10 graus do campo de visão à direita o símbolo “+” central e outro número de mesma complexidade visual colocado à esquerda, a “dica” apresentada durante 850ms, seguida de uma tela escura com 200ms de duração e a apresentação do “alvo” consistindo de dois números (sendo que um deles era a resposta exata desta adição) ocupando retângulos colocados lado a lado, durante 850ms, o voluntário tinha até 4 segundos para responder a cada tarefa de adição exata apresentada. Cada condição, por sua vez continha um mínimo de 4 tarefas de adição de números.

A condição controle consistia de um retângulo de um tom de cinza homogêneo ocupando cerca de 10 graus do campo de visão, esta “dica” foi apresentada durante 850ms, seguida de uma tela escura com 200ms de

duração e da apresentação do “alvo” consistindo de dois retângulos (um deles continha o tom de cinza exatamente igual ao apresentado na “dica”) colocados lado a lado, durante 850ms, o voluntário tinha até 4 segundos para responder. Do mesmo modo, este estímulo também foi apresentado no mínimo 4 vezes ao longo de cada época. Ou seja, foram duas condições mostradas, sendo uma para julgamento (tarefa de adição exata) e a outra para controle (tons de cinza exatos). Esta sequência foi realizada em desenho “em bloco” com estas duas condições. O número de tarefas dentro de cada época variou entre os indivíduos, pois à medida que uma tarefa era respondida, uma nova era apresentada. Todas as condições tinham o tempo fixo de 28 segundos.

Uma tela de descanso contendo uma “+” vermelha central era apresentada por 12 segundos ao final de cada época descrita anteriormente. Cada condição continha um mínimo de quatro tarefas, de modo que se o indivíduo respondesse antes de quatro segundos, uma nova tarefa era apresentada. O tempo de cada época era fixo, independente do desempenho de cada indivíduo, de modo a não perder a sincronização do experimento.

b) Sequência Aproximada: com mesmo desenho do anterior, porém as tarefas foram de determinação de resultados aproximados. Na condição para julgamento, o participante foi instruído a adicionar dois números, e escolhia entre duas respostas através de dois botões (decisões forçadas e restringidas) correspondentes à opção que representava a resposta

correta: cada botão estava associado à uma opção. Esta tarefa de adição consistia de número arábico uni-digital em um tom de próximo ao branco ocupando retângulos de 10 graus do campo de visão à direita, o símbolo “+” central e outro número de mesma complexidade colocado à esquerda, a “dica” apresentada durante 850ms, seguida de uma tela escura com 200ms de duração e da apresentação do “alvo” consistindo de dois números (um deles de valor aproximado ao resultado desta adição), ocupando retângulos colocados lado a lado, durante 850ms, e o voluntário tinha até 4 segundos para responder.

Enquanto a condição controle consistia de retângulo de um tom de cinza homogêneo ocupando cerca de 10 graus do campo de visão, a “dica” apresentada durante 850ms, seguida de uma tela escura com 200ms de duração e a apresentação do “alvo” consistiam de dois retângulos colocados lado a lado com tons de cinza aproximados em que o indivíduo devia considerar aquele que era mais “aproximado” ao tom de cinza apresentado isoladamente. Esta tela foi apresentada por 850ms, e o voluntário tinha até 4 segundos para responder. Ou seja, havia dois tipos de condição ao longo desta sequência sendo uma com a condição para julgamento (tarefa de adição aproximada) e a outra para controle (tons de cinza aproximados). Esta sequência foi realizada em desenho “em bloco”. O número de tarefas dentro de cada condição variou entre os indivíduos, pois à medida que uma tarefa era respondida, uma nova era apresentada. Todas as condições tinham o tempo fixo de 28 segundos.

Uma tela de descanso contendo uma “+” vermelha central era apresentada por 12 segundos ao final de cada condição descrita anteriormente. Cada condição continha um mínimo de quatro tarefas, de modo que se o indivíduo respondesse antes de quatro segundos, uma nova tarefa era apresentada. O tempo de cada condição era fixo, independente do desempenho de cada indivíduo, de modo a não perder a sincronização do experimento.

- c) Sequência de Comparação de Magnitudes: tarefa de determinação de número de objetos. O participante foi instruído a acionar um de dois botões (decisões forçadas e restringidas) correspondentes à opção que representava a resposta correta: cada botão estava associado à uma opção. Os estímulos consistiam de dois retângulos contendo vegetais em número variado, ocupando cerca de 10 graus do campo de visão, um conjunto de cada lado, apresentados durante 2 segundos. O indivíduo selecionava aquele quadrante que correspondia ao conjunto com maior número de elementos. Cada conjunto tinha no máximo 18 elementos. A diferença entre os conjuntos era de 1, 2, 3 ou 4 na condição “difícil”; 9, 10, 11 ou 12 na condição “fácil”; e 5, 6, 7 ou 8 na condição “moderada”. Esta sequência foi realizada em desenho “em bloco” com três condições diferentes. A primeira, “fácil-A”, consistia em conjuntos entre os quais a diferença era grande; a segunda condição, “moderada-B”, consistia em conjuntos, entre os quais a diferença era média; a terceira condição, “difícil-C”, consistia em conjuntos entre os quais a diferença era pequena.

Uma tela de descanso contendo uma “+” vermelha central era apresentada por 12 segundos ao final de cada época descrita anteriormente. Cada condição continha um mínimo de quatro tarefas, de modo que se o indivíduo respondesse antes de quatro segundos, uma nova tarefa era apresentada. O tempo de cada condição era fixo em 28 segundos, independente do desempenho de cada indivíduo, de modo a não perder a sincronização do experimento.

Vale lembrar que esta sequência foi apresentada duas vezes para cada indivíduo durante todo o experimento.

Todo o experimento totalizava quatro sequências (figura 1).

Figura 1 - Desenho do experimento de RMf: A= condição de cálculo exato; B= condição de cálculo aproximado; C= condição de cinza exato; D= condição de cinza aproximado; MA= condição de magnitude fácil; MB= condição de magnitude moderada; MC= condição de magnitude difícil

4.4.2 Coleta de Dados

4.4.2.1 Dinâmica do exame de RMf

Foi elaborado um “questionário específico” (Anexo C) para este experimento em que constavam:

- *Check List* de tarefas a serem executadas desde a chegada do indivíduo até o momento em que ele era retirado do aparelho de ressonância magnética (RM);
- Inventário de Edimburgo: para estimar o índice de lateralidade do indivíduo;
- Questionário de Avaliação Psicossocial;
- CDI – *The Children’s Depressive Inventory*: para afastar suspeita de depressão infantil;
- Entrevista pós-exame.

Ao chegar no setor de ressonância, todas as crianças estavam acompanhadas de seus responsáveis legais (pai e/ou mãe). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido desta parte do estudo era então explicado e em seguida assinado pelo responsável.

Enquanto um pesquisador aplicava o questionário de avaliação psicossocial com o responsável pela criança, um outro aplicava os demais itens.

Após a aplicação de todos os itens do “questionário específico”, a criança era então submetida a um treino em que a dinâmica da sessão de RMf com suas respectivas sequências lhes eram apresentadas.

Foi desenvolvido um paradigma específico para o treino das crianças, contendo tarefas com conteúdo diferente, mas mantendo a mesma lógica do original. Este era realizado separadamente com cada criança através de um notebook com dispositivo de resposta semelhante ao utilizado no momento do exame.

Como padrão, primeiramente era explicada verbalmente a lógica da sequência de “resposta exata” e em seguida um demonstrativo era apresentado. Também era explicado como os dedos da mão direita deveriam estar posicionados no dispositivo de respostas: dedo indicador no botão 1 e dedo médio no botão 2. Após estes procedimentos, era a vez da criança participar efetivamente do treino, passando a responder. Com cerca de 60% de acertos nesta sequência, era então explicado a próxima obedecendo a ordem: “resposta aproximada” e depois “magnitude”.

Finalizado o treino, era dito ao indivíduo que após o exame ele ganharia uma recompensa e que deveria se esforçar para tirar a melhor nota possível no “joguinho da matemática”.

A seguir, o sujeito era encaminhado para entrevista da enfermagem e troca de roupa para ser conduzido ao aparelho de RM.

4.4.2.2 Posicionamento dos indivíduos

Com o intuito de tentar evitar a movimentação dentro do scanner, era dito à criança que a máquina tiraria inúmeras fotos da cabeça dela e que por este motivo não deveria se mexer.

A criança era posicionada em decúbito dorsal quando então recebia o dispositivo de respostas para posicionar seus dedos conforme executado durante o treino. Era colocada a bobina de crânio com o espelho para a visualização dos estímulos e na sequência coxins de espuma laterais e fitas adesivas (dobradas para proteger a pele) na testa e no queixo com o intuito de evitar movimentação durante o exame. Também era explicado sobre o botão de pânico que, se acionado, significaria necessidade imediata de interrupção do exame.

No próximo instante, movia-se a mesa de forma que o indivíduo chegasse ao local onde permaneceria durante todo o exame (isocentro do magneto). Checava-se o posicionamento adequado do espelho a partir de resposta positiva do indivíduo de estar enxergando os dedos do pesquisador posicionados ora na porção superior da tela, ora na posição inferior.

Passada esta etapa, o pesquisador saía da sala do aparelho de RM e se dirigia à sala de comando.

Na sala de comando já estava montada toda instrumentação necessária para o experimento: *trigger* de resposta e projetor multimídia. Através do sistema de som da sala de comando, era realizada a interação com o indivíduo. Antes de cada sequência, era comunicado o tipo de tarefa

que viria a ser executada logo em seguida. Sempre ao final de cada sequência, um reforço positivo era dito à criança: “Parabéns! Você está se saindo muito bem!”. E era completado: “Podemos continuar? Tudo bem com você?”

Depois de terminada a sessão, o indivíduo respondia à entrevista pós-exame contida no Anexo C e recebia uma caixa de bombons como recompensa.

4.4.2.3 Medicação durante o exame

Todos os pacientes fizeram uso de metilfenidato de curta ação ou longa ação antes do exame. Os pacientes ingeriram a medicação uma hora antes de entrar no aparelho de RM, com exceção daqueles que usavam metilfenidato de longa ação que ingeriram até 3 horas antes.

4.4.3 Análise dos dados

4.4.3.1 Armazenamento de imagens

Terminado o exame, as imagens eram transferidas pelo biomédico para um computador com sistema operacional Windows, onde eram armazenadas as imagens fontes em formato para análise de dados *fsl.nifti* ; *REC-PAR* para serem posteriormente analisadas. Estas imagens eram

salvas no sistema de armazenamento de dados do LIM 44 e no HD-externo do principal pesquisador.

4.4.3.2 Análise dos dados estruturais

As imagens estruturais foram avaliadas por um neurorradiologista e por um neuropediatra e se alguma anomalia estrutural fosse encontrada, o sujeito em questão seria excluído da amostra.

4.4.3.3 Análise dos dados de RMf

Através do programa FSL (FMRIB Software Library, Oxford, UK) versão 5.0.1 (FMRIB – Functional Magnetic Resonance Imaging of the Analysis Group, Oxford, UK) foram realizadas as análises das imagens.

Primeiro Nível de Análises

Todas imagens passaram por uma etapa de pré-processamento descrita a seguir:

- 1) Correção de movimento utilizando a ferramenta *MCFLIRT*;
- 2) *Slice timing correction*: correção do tempo de aquisição das fatias que formam o volume coletado a cada TR;
- 3) Suavização espacial utilizando um kernel gaussiano com 5mm de FWHM;

- 4) Filtro Temporal passa alta para remover oscilações com período maior do que 150s;
- 5) Registro das imagens em um *template* padrão (MNI_152 2x2x2mm³). Para isso primeiro registramos as imagens funcionais nas imagens estruturais dos voluntários. As imagens estruturais foram registradas no *template* padrão. Dessa forma, aplicamos as matrizes obtidas para registrar as imagens funcionais no *template*.

Para fazer um modelo de convolução da resposta hemodinâmica desencadeada pelo desenho em bloco deste experimento, um arquivo de texto onde cada volume adquirido tinha um valor atribuído foi criado. Neste arquivo, o estímulo foi representado pelo número “1” e o controle pelo número “0”, assim ele foi utilizado como ferramenta descritora da resposta do efeito BOLD (início da função *onset*, tempo ao pico e queda).

As respostas em cada *voxel* foram analisadas através de um modelo de regressão linear (GLM) dos dados com preditores obtidos através de convolução de cada vetor de contraste com uma função Gama, parametrizando o atraso hemodinâmico médio em 6 segundos (com desvio-padrão de 3).

Segundo Nível de Análises

O resultados das análises de cada indivíduo foram utilizados para avaliar a media de ativação de cada grupo em cada sequência, ou seja,

calculamos a média dos pacientes nas sequências Exata e Aproximada separadamente. O mesmo método foi aplicado no grupo controle.

Após essa etapa, fizemos uma ANOVA para estudar os fatores: grupo e sequência (Exata e Aproximada) e sua interação.

Adicionalmente, analisamos as diferenças entre grupos (pacientes versus controle) em cada uma das sequências (Exata e Aproximada). Além disso, analisamos interação entre a condição de cálculo (exato versus Aproximado) e grupo (pacientes e controles).

4.4.3.4 Análise de Resposta Comportamental

Os dados comportamentais de cada participantes durante o exame de RMf foram armazenados pelo software *e-prime* em um arquivo no formato “e-dat”.

O software *e-prime* gerava um arquivo denominado “e-dat” que continha os dados comportamentais.

A porcentagem de acertos e o número total de tentativas foram os parâmetros considerados relevantes para análise. Lembrando que o número de tentativas dependia do ritmo de resposta do voluntário, uma vez que após a resposta do voluntário uma nova tarefa lhe era apresentada, sempre respeitando o tempo limite de 28s por época.

Cada um desses parâmetros foi analisado pelo método ANOVA, levando em conta os seguintes fatores: grupo (pacientes versus controles);

sequência (Exata x Aproximada); condição (condição de julgamento: cálculos vs. condição controle: tons de cinza).

Foram levados em consideração apenas os indivíduos que realizaram o exame de ressonância funcional que tiveram suas imagens aproveitadas. Não foram analisados os dados comportamentais daqueles que foram excluídos por excessiva movimentação durante o exame.

4.5 Análise Estatística do Braço Clínico

Os dois grupos (pacientes e controles) foram descritos e comparados em relação à frequência de “dificuldades aritméticas” e desempenho (número de acertos) em tarefas de “subtração simples” e “complexas” contidas nos testes de Bastos e TDE Aritmética.

No grupo de pacientes foram avaliadas e comparadas a frequência de “dificuldades aritméticas” e o desempenho em tarefas de “subtração simples” e “complexas” antes e depois da medicação. Estas mesmas análises também foram realizadas no grupo controle na avaliação e reavaliação.

Para comparação de frequências foi utilizado o teste de *Fisher*. Na comparação das medianas de desempenho foram utilizados os testes de *Wilcoxon* e *Mann-Whitney*. Para avaliar a concordância de resultados emparelhados no grupo de pacientes e no grupo controle foi utilizado o teste de *McNemar*.

Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 5% e utilizado o software SPSS 13.0.

5 Resultados

5.1 Casuística e avaliações clínicas

Um total de 43 pacientes foram selecionados para fazer parte do estudo. Destes, 16 foram excluídos ao longo do estudo pelos seguintes motivos:

- QI total menor ou igual a 85 pontos: quatro pacientes;
- Ausência de dados suficientes para estabelecer contato (exemplo: mudança de números telefônicos não comunicada ao pesquisador): oito pacientes;
- Não comparecimento às avaliações após dois agendamentos consecutivos: um paciente;
- Presença de comorbidades: dois pacientes: um com Transtorno de Ansiedade Generalizada e um com Transtorno de Conduta. Mesmo após a pré-seleção feita pelos prontuários, tais pacientes apresentaram os transtornos descritos, de modo evolutivo, após o início do estudo;
- Falta de disponibilidade para comparecer às testagens: um paciente.

Restaram 27 pacientes com TDAH, destes 7 participaram apenas do braço neuroimagem.

5.1.1 Pacientes com TDAH do Braço Clínico

A amostra utilizada no Braço Clínico foi composta de 20 pacientes com TDAH, 13 do gênero masculino e sete do feminino. Em relação ao subtipo de TDAH, 11 pertenciam ao subtipo Desatento e nove ao subtipo Combinado.

Destes, quatro estavam na 6^a série, quatro estavam na 5^a série, seis na 4^a série e seis na 3^a série.

Em relação ao tipo de escola: três pacientes frequentavam escola particular e 17 eram de escola pública.

5.1.2 Pacientes com TDAH do Braço Neuroimagem

A amostra de inicial de pacientes do Braço Neuroimagem foi composta de seis dos sete pacientes (um foi excluído por ser canhoto) do subtipo Combinado presentes no braço clínico classificados como “Sem Dificuldade Aritmética” quando em uso da medicação, acrescidos de outros sete novos que foram incluídos apenas nesse braço do estudo, totalizando 13 pacientes submetidos à RMf. Destes, três foram excluídos por excesso de movimentação durante o exame. Ao final, 10 pacientes tiveram suas imagens aproveitadas e incluídas nesse estudo.

Dos 10 pacientes que tiveram suas imagens incluídas no estudo, quatro fizeram parte somente desse braço do estudo. Estes quatro eram do

gênero masculino; um estudava na 3ª série, um na 4ª série e dois na 5ª série. Em relação ao tipo de escola: 2 eram de escola particular e 2 de escola pública.

5.1.3 Grupo Controle do Braço Clínico

Em relação ao grupo controle do Braço Clínico, foram pré-selecionadas pelas professoras das escolas 41 crianças, das quais foram preenchidos o SNAP-IV e a Escala Benzick para TDAH. Após correção destas escalas, foram selecionadas 25 crianças. As demais foram excluídas pela presença de sintomas sugestivos de TDAH e/ou importantes dificuldades de aprendizagem. As 25 crianças realizaram as testagens referentes ao grupo controle e destas, três apresentaram QI total menor ou igual a 85 pontos. Restaram, então, 22 crianças do grupo controle.

Dos integrantes do grupo controle do braço clínico (n=22), 12 eram do gênero masculino e 10 do feminino, cursavam o final da 3ª série na avaliação inicial e início da 4ª série na reavaliação, e tinham idade entre nove e dez anos. Todos estudavam em escola pública.

5.1.4 Grupo Controle do Braço Neuroimagem

A amostra de controles do Braço Neuroimagem foi inicialmente composta de 12 crianças do Braço Clínico acrescidas de outras duas que foram incluídas apenas nesse braço do estudo, totalizando 14 controles submetidos à RMf. Destes, quatro foram excluídos por excesso de movimentação durante o exame. Ao final, 10 controles tiveram suas imagens aproveitadas e incluídas nesse estudo.

Dos 10 controles que tiveram suas imagens incluídas, dois fizeram parte somente desse braço do estudo, um estava na 4^a série e o outro na 3^a série. Em relação ao tipo de escola: as duas frequentavam escola particular.

Os resultados dos testes realizados nos dois grupos (n=49) encontram-se no Anexo D.

5.2 Avaliações Neuropsicológicas

5.2.1 Braço Clínico

Os integrantes do grupo de pacientes (n=20) foram testados em dois momentos distintos: antes e depois da medicação. Em cada um destes momentos visto que o resultado das provas poderia mudar, cada paciente foi classificado como: “Com Dificuldades Aritméticas” e “Sem Dificuldades Aritméticas”, de acordo com os critérios descritos em Métodos.

Dos pacientes, três fizeram inicialmente os testes “depois da medicação” e posteriormente fizeram os testes “antes da medicação”. Todo o restante, ou seja, 17 pacientes fizeram primeiro os testes “antes da medicação” e posteriormente os testes “depois da medicação”.

O intervalo mínimo entre os testes “antes” e “depois da medicação” foi de dois meses e o máximo, de 16 meses.

O desempenho dos pacientes no TDE Aritmética, Bastos e WISC-III – Sub-teste Aritmética está descrito nas figuras 2 e 3.

Figura 2 - Número de pacientes com “bom desempenho” nos testes sem e com medicamento

Figura 3 - Número de pacientes com “mau desempenho” nos testes sem e com medicamento

De acordo com os critérios para presença ou não de dificuldades aritméticas, no momento “antes da medicação”, os pacientes ficaram assim classificados: 13 “Com Dificuldades Aritméticas” e sete “Sem Dificuldades Aritméticas”. E no momento “depois da medicação”, já que os resultados nos testes mudaram, uma nova classificação precisou ser feita, ficando assim: cinco pacientes “Com Dificuldades Aritméticas” e 15 “Sem Dificuldades Aritméticas”.

O desempenho do grupo controle na avaliação inicial e reavaliação no TDE Aritmética, Bastos e WISC-III – Sub-teste Aritmética está descrito nas figuras 4 e 5.

Controles com BOM DESEMPENHO	Avaliação inicial	Reavaliação
WISC Aritmética	16	17
TDE Aritmética	17	12
Bastos	20	19

Figura 4 - Número de controles com “bom desempenho” na avaliação inicial e na reavaliação

Controles com MAU DESEMPENHO	Avaliação inicial	Reavaliação
WISC Aritmética	6	5
TDE Aritmética	5	10
Bastos	2	3

Figura 5 - Número de controles com “mau desempenho” na avaliação inicial e na reavaliação

No quesito presença de dificuldades aritméticas na avaliação inicial, o grupo controle apresentou dois indivíduos classificados como “Com Dificuldades Aritméticas” e os demais 20 como “Sem Dificuldades Aritméticas”. Já na reavaliação: foram três “Com Dificuldades Aritméticas” e 19 “Sem Dificuldades Aritméticas”.

A frequência de dificuldades aritméticas nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação está apresentada na tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Frequência de dificuldades aritméticas nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação

Grupo (n)	Dificuldades Aritméticas presentes	Dificuldades Aritméticas ausentes	Fisher (p)
Paciente (20)	13	7	1.
Controle (22)	2	20	0,001

Existe associação estatisticamente significativa entre presença de dificuldades aritméticas e TDAH (Fisher, $p=0,001$).

A frequência de dificuldades aritméticas nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação está apresentada na tabela 4 a seguir.

Tabela 4 - Frequência de dificuldades aritméticas nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação

Grupo (n)	Dificuldades Aritméticas presentes	Dificuldades Aritméticas ausentes	Fisher (p)
Paciente (20)	6	14	0,269
Controle (22)	3	19	

Não existe associação estatisticamente significativa entre presença de dificuldades aritméticas e TDAH em uso de medicação (Fisher, $p=0,269$).

A concordância de dificuldades aritméticas no grupo de pacientes antes e depois da medicação está apresentada na tabela 5 a seguir.

Tabela 5 – Concordância de dificuldades aritméticas no grupo de pacientes antes e depois da medicação

Medicação Antes\Após	Com dificuldade	Sem dificuldade	McNemar (p)
Com dificuldade	5	8	0,039
Sem dificuldade	1	6	

Há discordância estatisticamente significativa entre presença de dificuldades aritméticas e uso de medicação (*McNemar*, $p=0,039$).

A concordância de dificuldades aritméticas no grupo controle na avaliação inicial e na reavaliação está apresentada na tabela 6 a seguir.

Tabela 6 – Concordância de dificuldades aritméticas no grupo controle na avaliação inicial e na reavaliação

Medicação			
Avaliação Inicial / Reavaliação	Com dificuldade	Sem dificuldade	McNemar (p)
Com dificuldade	1	1	
Sem dificuldade	2	18	1

Não há discordância estatisticamente significativa entre presença de dificuldades aritméticas em relação à avaliação inicial e a reavaliação (McNemar, $p=1$).

Os resultados para desempenho nas habilidades de “subtração simples” nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação estão apresentados na tabela 7 a seguir.

Tabela 7 – Número de acertos nas tarefas de “subtração simples” nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação

Grupo	mediana	V. mínimo	V. máximo	Mann-Whitney
Pacientes	6	2	7	2.
Controle	6	4	7	0,237

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas de desempenho nas habilidades de “subtração simples” do grupo controle e do grupo de pacientes antes da medicação (*Mann-Whitney*, $p=0,237$).

Os resultados para desempenho nas habilidades de “subtração simples” nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação estão apresentados na tabela 8 a seguir.

Tabela 8 – Número de acertos na tarefa de “subtração simples” nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação

Grupo	mediana	V. mínimo	V. máximo	Mann-Whitney
Pacientes	6	4	7	
Controle	6	3	7	0,915

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas de desempenho nas habilidades de “subtração simples” do grupo controle reavaliado e do grupo de pacientes depois da medicação (*Mann-Whitney*, $p=0,915$).

Os resultados para desempenho nas habilidades de subtração complexa nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação estão apresentados na tabela 9 a seguir.

Tabela 9 – Número de acertos nas tarefas de “subtração complexa” nos grupos controle avaliação inicial e pacientes antes da medicação

Grupo	mediana	V. mínimo	V. máximo	Mann-Whitney
Pacientes	3	0	7	3.
Controle	5	0	7	0,007

Houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas de desempenho nas habilidades de “subtração complexa” do grupo controle avaliação inicial e do grupo de pacientes antes da medicação (*Mann-Whitney*, $p=0,007$).

Os resultados para desempenho nas habilidades de subtração complexa nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação estão apresentados na tabela 10 a seguir.

Tabela 10 – Número de acertos nas tarefas de “subtração complexa” nos grupos controle reavaliado e pacientes depois da medicação

Grupo	mediana	V. mínimo	V. máximo	Mann-Whitney
Pacientes	4,5	0	7	
Controle	5	1	7	0,263

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas de desempenho nas habilidades de “subtração complexa” do grupo controle reavaliado e do grupo de pacientes depois da medicação (*Mann-Whitney*, $p=0,263$).

Os resultados para desempenho nas habilidades de “subtração simples” no grupo de pacientes antes e depois da medicação estão apresentados na tabela 11 a seguir.

Tabela 11 – Número de acertos nas tarefas de “subtração simples” no grupo de pacientes antes e depois da medicação

Pacientes	mediana	V. mínimo	V. máximo	Wilcoxon
Antes	6	2	7	4.
Após	6	4	7	0,068

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas de desempenho nas habilidades de “subtração simples” do grupo de pacientes antes e depois da medicação (*Wilcoxon*, $p=0,068$).

Os resultados para desempenho nas habilidades de “subtração complexa” no grupo de pacientes antes e depois da medicação estão apresentados na tabela 12 a seguir.

Tabela 12 – Número de acertos nas tarefas de “subtração complexa” no grupo de pacientes antes e depois da medicação

Pacientes	mediana	V. mínimo	V. máximo	Wilcoxon
Antes	3	0	7	5.
Após	4,5	0	7	0,001

Houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas de desempenho nas habilidades de “subtração complexa” do grupo pacientes antes e depois da medicação (*Wilcoxon*, $p=0,001$).

Em relação ao grupo de pacientes e o subtipo de TDAH (como já citado anteriormente), 11 eram desatentos e nove combinados. Pelo tamanho da amostra em questão não foi encontrada significância estatística quando os dados foram analisados levando em consideração o subtipo de TDAH. Por tal motivo foi optado apenas descrever as características encontradas em cada subtipo nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13 – Presença de dificuldade aritmética antes da medicação nos subtipos desatento e combinado

SUBTIPO	Com dificuldade aritmética	Sem dificuldade aritmética	TOTAL
Desatento	8 61,5%	3 42,9%	11 55%
Combinado	5 38,5%	4 57,1%	9 45%
TOTAL	13 100%	7 100%	20 100%

Tabela 14 – Presença de dificuldade aritmética depois da medicação nos subtipos desatento e combinado

SUBTIPO	Com dificuldade aritmética	Sem dificuldade aritmética	TOTAL
Desatento	4 80%	7 46,7%	11 55%
Combinado	1 20%	8 53,3%	9 45%
TOTAL	5 100%	15 100%	20 100%

5.2.2 Braço Neuroimagem

Para este braço do estudo, foram avaliados 13 pacientes classificados como “Sem Dificuldades Aritméticas” quando em uso de medicação.

Em relação ao grupo controle, foram avaliadas 14 crianças classificadas como “Sem Dificuldade Aritmética”.

5.3 Ressonância Magnética funcional

5.3.1 Amostra utilizada

Das 27 crianças submetidas à RMf, sete foram excluídas por excesso de movimentação durante o exame detectado após as análises.

Restaram 10 pacientes e 10 controles, todos esses classificados como “Sem Dificuldade Aritmética”.

5.3.2 Dados estruturais

Não foram encontradas alterações estruturais significativas em nenhuma das crianças.

5.3.3 Dados funcionais

A) Análise de grupo da amostra de pacientes na Sequência Exata

Analisando o contraste (condição de cálculos exatos > condição de tons de cinza exatos) no grupo de pacientes, observamos ativação em região cerebelar bilateral além de áreas visuais (região occipital). Notamos ativação em região talâmica bilateral, especialmente à esquerda, giro frontal inferior esquerdo e região insular esquerda. Também há ativação no sulco intraparietal esquerdo e sulco frontal inferior esquerdo. Estas áreas estão ilustradas na figura 6.

Figura 6 - Mapa probabilístico de ativação do grupo TDAH (n=10) no contraste cálculos exatos > tons de cinza exatos. Observa-se resposta BOLD positiva nas seguintes áreas: tálamo, cerebelo e lobo occipital bilaterais, e no hemisfério esquerdo o giro frontal inferior, região insular, bordas do sulco intraparietal e sulco frontal inferior (Limiarização estatística $Z > 2,3$, $p < 0,05$ por *cluster*)

Analisando o contraste (condição de cálculos exatos > condição de tons de cinza exatos) no grupo controle, observamos ativação em região cerebelar à direita, presença de áreas occipitais, giro do cíngulo em sua porção anterior bilateralmente. Também há ativação no córtex frontal esquerdo, como pode ser visto na figura 7.

Figura 7 - Mapa probabilístico de ativação do grupo controle (n=10) no contraste cálculos exatos > tons de cinza exatos. Observa-se resposta BOLD positiva nas seguintes áreas: região cerebelar direita, córtex frontal esquerdo, e lobo occipital e giro do cíngulo em sua porção anterior bilaterais (Limiarização estatística $Z > 2,3$, $p < 0,05$ por *cluster*)

B) Análise de Grupo da Sequência Aproximada

Analizando o contraste (condição de cálculos aproximados > condição de tons de cinza aproximados) no grupo de pacientes, observamos ativação de córtex visual (região occipital bilateral), giro do cíngulo em sua porção anterior bilateral. Além de ativação no sulco intraparietal esquerdo e córtex frontal esquerdo. Tudo isso pode ser visto na figura 8.

Figura 8 - Mapa probabilístico de ativação do grupo TDAH (n=10) no contraste cálculos aproximados > tons de cinza aproximados. Observa-se resposta BOLD positiva nas seguintes áreas: lobo occipital e giro do cíngulo em sua porção anterior bilaterais, sulco intraparietal esquerdo e córtex frontal esquerdo (Limiarização estatística $Z > 2,3$, $p < 0,05$ por *cluster*)

Analisando o contraste (condição de cálculos aproximados > condição de tons de cinza aproximados) no grupo controle, observamos ativação em região cerebelar, áreas visuais, córtex frontal esquerdo, área pré-motora direita. Também observa-se ativação no giro do cíngulo em sua região anterior bilateralmente, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e sulco intraparietal esquerdo. Tudo isso pode ser observado na figura 9.

Figura 9 - Mapa probabilístico de ativação do grupo controle (n=10) no contraste cálculos aproximados > tons de cinza aproximados. Observa-se resposta BOLD positiva nas seguintes áreas: cerebelo, lobo occipital e giro do cíngulo anterior bilaterais, além da área pré-motora direita, córtex frontal esquerdo, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e sulco intraparietal esquerdo (Limiarização estatística $Z > 2,3$, $p < 0,05$ por *cluster*)

C) Análise ANOVA

A análise ANOVA encontrou interação entre grupo (pacientes versus controle) e contraste (condição de cálculos versus condição de tons de cinza) como pode ser visto a seguir na figura 10, onde são mostradas ativações na parte inferior do pré-cúneo, perto do limite com o lobo occipital e giro do cíngulo em sua porção posterior.

Figura 10 - Mapa da análise ANOVA mostrando interação entre grupo (pacientes versus controle) e cálculo (contraste: condição de cálculos versus condição de tons de cinza). Observa-se interação grupo/cálculo na resposta BOLD das seguintes áreas: parte inferior do pré-cúneo, perto do limite com o lobo occipital e giro do cíngulo em sua porção posterior (Limiarização estatística $Z > 2,3$, $p < 0,05$ por *cluster*)

D) Análise de poder através do *fmripower*

Pelo fato de não termos encontrado efeito significativo nas análises envolvendo comparações entre grupos e sequências, decidimos estimar quantos voluntários seriam necessários para termos poder estatístico através da ferramenta *fmripower* ⁽⁵⁷⁾. Como exemplo, pode-se notar na figura 11, que para haver poder estatístico (utilizando nosso paradigma) no giro angular bilateral seriam necessários cerca de 100 indivíduos, isso considerando o grupo de pacientes comparando a sequência Aproximada com ativação maior que a Exata.

Figura 11 - Estimativa do número de indivíduos necessários para haver poder estatístico no giro angular bilateral utilizando nosso paradigma

Como exemplo do grupo controle, vemos na figura 12, que quando comparada a sequência Aproximada com a Exata em relação ao grupo controle só haveria poder estatístico no pré-cúneo direito se tivéssemos mais de 75 indivíduos no grupo controle.

Figura 12 - Estimativa do número de indivíduos necessários para haver poder estatístico no pré-cúneo direito utilizando nosso paradigma

5.3.4 Dados comportamentais

Foram analisados 10 pacientes e 10 controles em relação aos dados comportamentais. Pelo método ANOVA, observamos efeitos significativos dos fatores sequência, época e interação grupo-época ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $P < 0,002$) para a porcentagem de acertos (veja tabela 15). Considerando o número total de tarefas, observamos efeito significativo apenas no fator época ($p < 0,001$), e observamos uma tendência de efeito para o fator sequência (veja tabela 16).

A partir daí, avaliamos os efeitos significativos da ANOVA através de testes-t, sendo que para os efeitos de sequência e época esses testes foram pareados.

Observamos menor porcentagem de acerto (média= -11,01%; $p < 0,001$) na sequência Aproximada comparada à sequência Exata, e menor número total de tentativas (média=-2,35; $p < 0,001$). Além disso, observamos que nas épocas de cálculos, os voluntários apresentaram maior porcentagem de acerto (média=15,78%; $p < 0,001$) e realizaram menos tentativas (média=-6,8; $p < 0,001$) do que nas épocas de condição controle (tons de cinza).

Observamos também que o efeito de interação grupo-época é causado por uma porcentagem maior de acertos dos pacientes na época cinza em relação aos controles (média=11,26%, $p < 0,004$).

Tabela 15 - ANOVA: Porcentagem de acertos

Fator	Porcentagem de Acertos				
	Graus de Liberdade	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	P
Grupo	1	0,036	0,036	2,448	0,122
Sequência	1	0,242	0,242	16,272	0,000
Época	1	0,498	0,498	33,430	0,000
Interação Grupo-Sequência	1	0,016	0,016	1,056	0,308
Interação Grupo-Época	1	0,098	0,098	6,558	0,013
Interação Sequência-Época	1	0,035	0,035	2,318	0,132
Interação Grupo-Sequência-Época	1	0,001	0,001	0,079	0,779
Resíduos	72	1,073	0,015		
Total	79	1,999			

Tabela 16 - ANOVA: Número de tarefas realizadas

Fator	Graus de Liberdade	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	P
Grupo	1	88,20	88,20	2,603	0,111
Sequência	1	110,45	110,45	3,259	0,075
Época	1	924,80	924,80	27,291	0,000
Interação Grupo-Sequência	1	1,25	1,25	0,037	0,848
Interação Grupo-Época	1	0,80	0,80	0,024	0,878
Interação Sequência-Época	1	26,45	26,45	0,781	0,380
Interação Grupo-Sequência-Época	1	0,45	0,45	0,013	0,909
Resíduos	72	2439,80	33,89		
Total	79	3592,20			

6 Discussão

6.1 Caracterização da casuística e métodos empregados

Apesar de evidências neurobiológicas, epidemiológicas e genéticas indicarem que os fundamentos dos transtornos da aprendizagem têm bases em alterações cerebrais, estruturais ou funcionais ^(58,59), seu diagnóstico ainda está atrelado à avaliação das habilidades acadêmicas através de testes psicométricos.

Neste caso, a avaliação médica convencional e o exame neurológico convencional atuam apenas na margem do processo diagnóstico ⁽¹¹⁾.

Esse estudo não pretende criar um novo teste para avaliar a competência matemática, mas utilizar de maneira conjunta três dos já existentes no Brasil. Juntos foram empregados para dar origem a um único critério: presença (ou ausência) de dificuldades aritméticas.

Na opinião do autor, os três testes escolhidos apresentam perfis complementares na forma como exploram os conhecimentos matemáticos. Trata-se dos seguintes testes:

- TDE Aritmética;
- WISC-III – Sub-teste Aritmética;
- Teste de Bastos .

Guiados pelo trabalho de Rubinsten et al. ⁽¹⁹⁾, adotamos o percentil 23 nos testes para classificar o desempenho aritmético. Este conceito pôde ser aplicado diretamente ao TDE sub-teste Aritmética e ao WISC-III – sub-teste Aritmética, uma vez que percentis são incorporados nos seus resultados ^(56,60). Para o teste de Bastos, usamos critérios delineados pelo autor ⁽⁵⁵⁾. Embora nenhuma dessas ferramentas de avaliação englobe individualmente os três princípios de McCloskey ⁽²³⁾, juntas, elas fornecem uma avaliação abrangente das habilidades aritméticas.

Então em relação ao TDE Aritmética e o WISC-III – Subteste Aritmética, foi considerado resultado abaixo do percentil 23 como “mau desempenho”, como descrito a seguir:

- TDE Aritmética: o grupo “inferior” corresponde aos resultados até o percentil 25 ⁽⁵⁶⁾;
- WISC-III – Sub-teste Aritmética: de acordo com tabela proposta por Strauss e Spreen ⁽⁶⁰⁾ oito pontos ponderados correspondem ao percentil 25 e sete pontos ponderados correspondem ao percentil 16, sendo assim, foi considerado nota menor ou igual a 7 como indicativo de “mau desempenho”.

Já no Teste de Bastos, seu autor adotou como indicativo da presença de dificuldades aritméticas gerais (mau desempenho) uma nota total menor ou igual a 58%.

De acordo com o modelo de processamento e cálculos aritméticos proposto por McCloskey ⁽²³⁾, as habilidades aritméticas estão subdivididas em três sub-habilidades: compreensão numérica, produção numérica e processamento de cálculos. Este modelo tem servido como base na elaboração de alguns testes padronizados para avaliar as habilidades aritméticas ⁽¹⁶⁾.

Tendo os princípios acima como referência, seguramente os três testes escolhidos para este estudo englobam tais sub-habilidades, exploradas tanto na execução registrada em papel quanto oral.

Para não privilegiar nenhum dos testes e manter o raciocínio do uso em conjunto dos três para detectar a presença de dificuldades aritméticas na amostra estudada, foi estabelecido que o “mau desempenho” em pelo menos dois (independente de qual) indicava a presença de dificuldades aritméticas.

Antes de selar o diagnóstico da presença de dificuldades aritméticas, foi optado por testar os pacientes em dois momentos (antes e depois da medicação), inclusive para verificar qual contribuição poderia ser dada pela medicação na amostra em questão.

Após criado e estabelecido nosso critério para definir a presença (ou ausência) de dificuldades aritméticas, os integrantes do Braço Clínico (n=42) foram dicotomizados em “sem dificuldades aritméticas” e “com dificuldades aritméticas”.

Pôde ser constatado que a frequência de dificuldades aritméticas no grupo de pacientes antes da medicação é superior a do grupo controle, comprovando a associação estatisticamente significativa entre TDAH e presença de dificuldades aritméticas (Fisher, $p=0,001$)^(13,30).

Quando comparamos os pacientes depois da medicação com o grupo controle na reavaliação, não houve associação estatisticamente significativa entre TDAH e presença de dificuldades aritméticas, mostrando que a medicação deixou semelhante os desempenhos de ambos os grupos.

A discordância estatisticamente significativa entre presença de dificuldades aritméticas e uso de medicação (McNemar, $p=0,039$) obtida quando comparados o grupo de pacientes antes da medicação e após a medicação faz jus à literatura no sentido de ressaltar efeitos positivos do metilfenidato nas dificuldades aritméticas⁽¹²⁾. Também vai de encontro à orientação de Shalev⁽¹¹⁾, segundo a qual deve-se reavaliar as habilidades aritméticas de toda criança com TDAH após ser instituído seu tratamento adequado, pois o mau desempenho em aritmética pode ser proveniente deste transtorno e não de uma inabilidade puramente matemática.

Na amostra avaliada, pode se inferir que aqueles pacientes que obtiveram troca de categoria após o uso da medicação, ou seja de “com dificuldades aritméticas” para “sem dificuldades aritméticas”, não possuem risco de discalculia (dificuldade aritmética grave), visto que somente a medicação foi suficiente para corrigir as dificuldades aritméticas.

A frequência das dificuldades aritméticas no grupo controle foi comparada na avaliação inicial e na reavaliação. E nesse caso não houve discordância estatisticamente significativa entre a presença de dificuldades (McNemar, $p=1$), mostrando que não houve efeito de aprendizado entre a avaliação inicial e a reavaliação.

Inúmeras são as habilidades aritméticas e não faz parte do escopo desta pesquisa descrever todas na amostra avaliada no braço clínico deste estudo ($n=42$). Porém ainda dentro do raciocínio de tentar melhor aproveitar o que há disponível, duas habilidades aritméticas foram exploradas nos testes aplicados nesta pesquisa. Estas foram divididas em: “subtração simples” e “subtração complexa” ⁽¹⁹⁾.

Para Geary ^(30,31), os erros de esquecimento ao se “emprestar” ou “emprestar indiretamente” em uma operação de subtração são mediados por nível reduzido de atenção e memória operacional. Estas alterações cognitivas gerais (não somente presentes durante operações aritméticas) são relacionadas à existência do TDAH ^(61,62), podendo gerar dificuldades aritméticas em algumas destas crianças. Por outro lado, também é possível que entre as crianças com TDAH, algumas apresentem diferente mecanismo que possa justificar suas dificuldades aritméticas, como por exemplo inabilidade de lidar com magnitudes numéricas e dificuldade em manipular quantidades, do mesmo modo que ocorre em crianças com discalculia ^(17,18).

Conforme citado no parágrafo anterior, os erros de subtração que envolvem “empréstimos” são relacionados a alterações ligadas à memória

operacional. Por outro lado, existem pesquisas que relacionam “subtração simples” (aquelas em que não envolvem empréstimos) à noção de quantidade e magnitude numérica ^(63,64).

Pelos motivos expostos, a opção de explorar as habilidades aritméticas implícitas nas operações de subtração encontra respaldo na literatura científica e, similarmente Rubinsten et al. ⁽¹⁹⁾, esta pesquisa optou por classificar todas as operações de subtração presentes no TDE Aritmética e no Teste de Bastos em “simples” e “complexas”. Como o WISC-III – Subteste Aritmética é um teste verbal e não apresenta operação de subtração convencional, nenhum de seus itens foi utilizado para a finalidade descrita neste parágrafo.

As habilidades aritméticas avaliadas nesta pesquisa foram, então, “subtração simples” e “subtração complexa”.

Em relação ao desempenho nas habilidades de “subtração simples”, estas não mostraram diferença estatisticamente significativa em nenhuma das comparações realizadas: controles x pacientes antes da medicação e pacientes antes da medicação x pacientes depois da medicação. Este dado era esperado, já que apenas a presença do TDAH em si não tem influência na assimilação da magnitude numérica ⁽¹⁹⁾.

Em se tratando do desempenho nas habilidades de “subtração complexa”, o panorama estatístico foi completamente diferente do descrito no parágrafo anterior. As mesmas comparações foram feitas e todas tiveram resultado estatisticamente significativo, evidenciando que as características

do TDAH delineadas pela desatenção e memória operacional alterada, implícitas nas “subtrações complexas”, são mais frequentes no grupo de pacientes com TDAH sem medicação do que nos controles (o desempenho foi muito superior neste último grupo). Porém, após o uso da medicação, o desempenho dos pacientes melhorou substancialmente nas “subtrações complexas”, comprovando a eficácia do metilfenidato na memória operacional dos mesmos.

Em relação à seleção do nosso grupo controle, outros trabalhos científicos, também utilizaram professores das escolas para seleção inicial desse grupo, por exemplo, no estudo de Landierl ⁽²²⁾. Porém, neste estudo as crianças selecionadas apesar de idade entre 9 e 10 anos, em sua maioria eram da 3ª série, o que pode representar um viés.

No tocante ao Braço Neuroimagem, através de um acordo de cooperação internacional nos foi cedido o paradigma utilizado por Kucian et al. ⁽²⁰⁾, pois queríamos estudar processamento numérico neural assim como eles. Fizemos apenas algumas modificações dividindo-o em sequências separadas (original era em sequência única e contínua com duração de 25 minutos). Apesar de termos amostra clinicamente diferente, pois estudamos crianças com TDAH, mesmo assim julgamos interessante usar o mesmo paradigma para termos uma referência de comparação de resultados.

Feito essa ressalva, nos baseamos em seus achados neuroanatômicos para aventar nossas hipóteses de ativação neural, uma vez que estamos estudando a mesma função (processamento numérico).

Assim como no estudo mencionado, de um modo geral, encontramos padrão de ativação similar em região parietal e pré-frontal nas duas sequências (Exata e Aproximada) para os dois grupos (pacientes e controles), e não encontramos diferenças nas comparações isoladas de grupo em cada sequência, nem nas de sequência dentro de cada grupo.

Porém, Kucian et al. ⁽²⁰⁾ ao realizarem análise de ROI, encontraram menor ativação neural no grupo de pacientes (lembrando que sua amostra era de crianças com discalculia) comparado aos controles na sequência aproximada nas seguintes regiões: sulco intraparietal (principalmente o esquerdo) e giro frontal inferior (principalmente o direito). Essa menor ativação nas tarefas de cálculos aproximados foi justificada pelo fato de crianças com discalculia terem maiores dificuldades em tarefas que exigem compreensão das relações de proximidade entre os números.

Em nossa pesquisa, ao realizarmos análise ANOVA, encontramos efeito de interação entre grupo e tipo de cálculo na parte inferior do pré-cúneo, perto do limite com o lobo occipital e giro do cíngulo em sua porção posterior. Tal achado está alinhado com o estudo de Castellanos e colaboradores em que considera esta interação regional como locus candidato da disfunção no TDAH ⁽⁶⁵⁾. Essa interação foi encontrada no sentido de menor atividade no grupo controle, que não ocorreu no grupo de pacientes. Isto sugere alteração funcional nessa região que possivelmente se justifica por algo intrínseco ao TDAH medicado, e não ligado à tarefa de cálculos. Neste sentido, observamos que no trabalho de Kucian et al. ⁽²⁰⁾

esta alteração não foi encontrada uma vez que TDAH foi excluído da sua amostra.

Ou seja, como no braço neuroimagem, optamos por estudar somente crianças sem dificuldades aritméticas, afastamos assim a possibilidade da presença de discalculia para que esta condição não interferisse na interpretação de nossos achados. Deste modo, a alteração encontrada pode ser justificada por algo intrínseco ao TDAH medicado. Podemos ainda imaginar que nosso critério usado de utilizar os três testes aritméticos foi válido para detectar (ou afastar) a presença de dificuldades aritméticas, pois no braço neuroimagem encontramos alterações neurofuncionais relacionadas apenas ao TDAH medicado, sugerindo que a discalculia (dificuldades aritméticas graves) realmente não estava presente em nossa amostra.

Os dados comportamentais não tiveram diferenças de grupos nas tarefas de cálculos, entretanto curiosamente houve uma diferença de desempenho na tarefa controle (condição de cinza exato e cinza aproximado, analisados conjuntamente).

Ou seja, nas tarefas de cálculos durante a RMf o desempenho entre pacientes e controles foi semelhante. Nesse sentido, inferimos que a medicação pode ter interferido positivamente no desempenho do grupo de pacientes no braço neuroimagem (assim como ocorreu no braço clínico), entretanto as imagens de RMf mostram que ainda há diferença na ativação

cerebral. Isto indica que os mecanismos de funcionamento cerebral de um TDAH medicado continuam distintos do grupo controle.

Por outro lado, a ausência de diferenças entre os grupos na comparação específica poderia ser devido ao número de participantes ser inferior ao necessário para atingir poder estatístico. Testamos esta possibilidade com a ferramenta fmripower, que mostrou, nas regiões anatômicas que participam da nossa hipótese, o número de indivíduos por grupo para atingir 80% de poder era maior que a nossa amostra (foi sugerido mais de 70 indivíduos por grupo).

Ressaltamos que seria muito difícil viabilizar amostra dessa magnitude que preenchesse os critérios de nosso estudo no tempo de desenvolvimento deste projeto. Além disso, talvez a utilização de paradigmas de RMf mais sensíveis possa ser um caminho a ser seguido, uma vez que o rigor necessário para a comparação entre grupos de pacientes e controles saudáveis requer número de participantes difícil de ser atingido na prática.

É válido frisar que a opção de realizar os exames com os pacientes medicados foi com o intuito de minimizar a possibilidade de movimentação dentro do aparelho de RM, visto que o TDAH tem na hiperatividade motora um de seus pilares comportamentais.

6.2 Considerações finais

O critério criado para verificar a presença de dificuldades aritméticas se mostrou válido do ponto de vista clínico na amostra estudada.

O braço neuroimagem apresentou tendência positiva na ativação de áreas encontradas em TDAH no processamento neural numérico, nesse sentido estamos considerando modificar o paradigma e utilizar nova amostra em estudo num futuro próximo.

6.3 Limitações do estudo

Nossa amostra foi relativamente pequena em ambos os braços do estudo.

Em relação ao braço clínico, nossos resultados poderiam ser mais consistentes caso tivéssemos utilizado placebo, porém consideramos difícil que uma criança com TDAH use placebo continuamente como forma de tratamento por um período de 2 meses (tempo mínimo considerado para fazermos as avaliações em uso de medicação).

No braço neuroimagem, se tivéssemos testado nossa amostra de pacientes também sem medicação, certamente teríamos comparações mais completas para o entendimento do processo numérico neural em TDAH. Mas pela ausência de um aparelho simulador de RMf, na época em que este

estudo foi realizado, além da hiperatividade motora intrínseca ao TDAH, achamos melhor descartar essa possibilidade.

7 Conclusões

O novo critério foi capaz de replicar os dados da literatura mundial no que se refere à detecção das dificuldades aritméticas em indivíduos com TDAH, podendo ser uma nova opção para investigar os distúrbios ligados ao aprendizado da matemática.

O metilfenidato se mostrou eficiente em reduzir as dificuldades aritméticas, pois quando comparamos a presença destas no momento da reavaliação dos grupos não houve diferença estatisticamente significativa entre eles.

A divisão das habilidades aritméticas em “subtração simples” e “subtração complexa” contidas no Teste de Bastos e no TDE Aritmética parece ser um método interessante para explorar as bases das dificuldades aritméticas que respondem à farmacoterapia daquelas que necessitam de intervenções mais específicas e individualizadas.

O Braço Neuroimagem mostrou interação na região do cíngulo posterior e pré-cuneo quando comparamos grupo e tipo de cálculo, indicando mecanismos cerebrais diferentes em pacientes com TDAH medicados e voluntários sadios. Não houve diferenças entre os grupos na comparação isolada de cálculo exato e aproximado, o que pode estar relacionado ao tamanho da amostra utilizada neste estudo.

8 Anexos

Anexo A**- Termo de Consentimento do Braço Clínico -****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME: :.....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO..... Nº APTO:
- BAIRRO..... CIDADE
- CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
- 2.RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação por Ressonância Magnética Funcional das Dificuldades Aritméticas em TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade).
- PESQUISADOR : Angelo Raphael Tolentino de Rezende
- CARGO/FUNÇÃO: Médico Pesquisador
- INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : 41.122 (CRM-MG)
- UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central / Departamento de Neurologia Infantil
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐

- 4.DURAÇÃO DA PESQUISA : Cerca de dois anos.

1 – Estudo prospectivo (pacientes serão acompanhados por dois anos) onde através de exames clínicos e questionários, o paciente será avaliado quanto à presença de TDAH e Dificuldades em Aritmética. Na verdade, os pacientes com TDAH, serão avaliados e tratados de acordo com as normas habituais para este distúrbio, sendo que a única diferença, será uma avaliação mais profunda das capacidades da criança em aritmética. As crianças com diagnóstico de TDAH serão avaliados em dois momentos distintos: com e sem o uso de medicação (metilfenidato), enquanto as do grupo controle não serão submetidas à medicação em nenhum momento. Estas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu filho(a) neste estudo, que visa estabelecer a associação entre esses dois transtornos (TDAH e Dificuldade em Aritmética).

2 – O participante será continuamente avaliado e medicado no intuito de melhorar esses distúrbios quando identificados.

3 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Angelo Raphael Tolentino de Rezende que pode ser encontrado no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 455, Cerqueira César, São Paulo, Brasil. Telefone: (11) 30697877. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

4 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

5 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

6 – Os pais ou responsáveis pelo paciente terão o direito de serem mantidos atualizados sobre os resultados parciais das pesquisas.

7 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

8 – Os dados coletados serão usados apenas na pesquisa em questão.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação por Ressonância Magnética Funcional das Dificuldades Aritméticas em TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade)".

Eu discuti com o Dr. Angelo Raphael Tolentino de Rezende sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da testemunha _____ Data ____ / ____ / ____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo B**- Termo de Consentimento do Braço Neuroimagem -****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO:..... CIDADE
CEP:..... TELEFONE:DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**

AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL DAS
DIFICULDADES ARITMÉTICAS EM TDAH (TRANSTORNO DO DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE)

PESQUISADOR : Angelo Raphael Tolentino de Rezende

CARGO/FUNÇÃO: Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 41122 (MG)

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central / Departamento de Neurologia Infantil

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária de seu filho(a) em uma pesquisa para investigar o funcionamento do cérebro quando se realiza cálculos matemáticos. Estudaremos quais áreas do cérebro são mais relacionadas com cálculos matemáticos ao executar contas simples e de aproximação acrescido da noção de magnitude de objetos em crianças sob monitoramento por Ressonância Magnética Funcional. Para isto a atividade do cérebro de seu filho(a) será comparada com a atividade do cérebro de outras crianças que farão o mesmo procedimento que descrevemos abaixo.

Se o Sr.(a) concordar na participação de seu filho(a), ele será instruído a realizar três simples tarefas dentro do aparelho de ressonância magnética: cálculos simples, de aproximação e tarefa de comparação da magnitude de objetos. O estudo de Ressonância Magnética Funcional é um tipo particular de ressonância magnética que identifica as áreas cerebrais que estão trabalhando quando seu filho(a) executa os cálculos. O procedimento será realizado em dois encontros e o tempo total de cada encontro será aproximadamente de uma hora. O procedimento será realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas, com horário prévio agendado. No dia do encontro seu filho(a) será colocado dentro do aparelho de ressonância magnética que pode ser descrito de forma simples como um grande imã. Irá então ver um ponto preto na tela cujo movimento seu filho(a) deverá observar e seguir rigorosamente com os olhos. O aparelho faz um som na hora que produz imagens do cérebro. Seu filho(a) ficará deitado e terá um microfone para se comunicar caso precise. Poderá desistir do experimento em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando. No caso de participantes menores de idade, o acompanhante responsável legal terá garantido acesso a todos os procedimentos da avaliação.

O aparelho de ressonância magnética tem o formato de um túnel no qual seu filho(a) entra deitado, e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o desconforto. Não existe injeção de qualquer substância na veia e não existe radiação que possa prejudicá-lo. Seu filho(a) não será sedado para realizar o exame. Ele(a) precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética intercalado com sons usados no estudo.

O estudo das áreas cerebrais que participam nas habilidades aritméticas em questão pode auxiliar na investigação desta importante habilidade. Proporciona possibilidade de desenvolver novos tratamentos à alguns distúrbios, como por exemplo, os transtornos do aprendizado.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Angelo Raphael Tolentino de Rezende, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 3o.andar - Cerqueira Cesar - São Paulo - SP - CEP: 05403-001, telefone(s) 3069-7919 ou 3069-7619. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante voluntário. Você tem direito de

ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante voluntário em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação de seu filho(a). Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante voluntário tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador irá utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL DAS DIFICULDADES ARITMÉTICAS EM TDAH (TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE)"

Eu discuti com o Dr. Angelo Raphael Tolentino de Rezende sobre minha decisão de meu filho(a) participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação de meu filho(a) é isenta de despesas e que terá garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em autorizar a participação de meu filho(a) neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que ele(a) possa ter adquirido, ou no seu atendimento neste Serviço.

Assinatura do participante
voluntário/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(para casos de participante voluntários menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante voluntário ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo C**- “Questionário Específico” da RMf -****FMRI SCAN CHECKLIST**

Data: _____ ID: _____ Peso: _____Kg

A) Antes da chegada do participante:

_____ Checar se os equipamentos do scanner estão preparados (scanner bay)

_____ Instrumentos de conforto: lençol, travesseiros, apoio para o joelho, headphones, equipamento para acionamento em caso de emergência.

_____ Espelho, bobina da cabeça, apoio para a cabeça, equipamento de acionamento do botão de resposta.

_____ Preparação dos programas computacionais.

1. Ligar o computador do Eloquence.
2. Conectar o projetor no computador do lado esquerdo. Ligar o projetor.
3. Checar se o programa E-Prime está sendo visualizado na tela do projetor.
4. Checar se o programa da ressonância está funcionando adequadamente.
5. Verificar sincronização do programa E-prime com a ressonância (trigger).
6. Confirmar se o botão de acionamento da resposta do participante está funcionando.

Parâmetros para o fMRI: parâmetros das sequências BOLD Aprox., Exato e Magnit. (todos possuem os mesmos parâmetros, diferenciando apenas no número de volumes):

Pulse sequence = FFE

Scan plane = transverso

FOV = 240mm(RL), 240mm(AP), 120mm(FH)

slices = 40

slice thickness = 3 mm

TR = 2000

TE1 = 30

FA = 90

Volumes Aprox e Exato: 166

Volumes Magnit: 186

B) Após a chegada do participante:

- ☐ Horário de chegada: _____.
- ☐ Confirmação do número do participante: _____.
- ☐ Colar a etiqueta do participante no livro controle e assiná-lo.
- ☐ Verificar presença de metal nas roupas do participante
- ☐ Verificar
 - Ingestão de medicação (hora e dose): _____
 - Horas de sono na noite passada: _____
- ☐ Verificar se o participante necessita ir ao banheiro
- ☐ Instruir o participante sobre os procedimentos experimentais: “Escrever o que vai ser falado para o participante, para que todos recebam as mesmas instruções”.
- ☐ Introduzi-lo às tentativas de familiarização fora da máquina

C) Somente na primeira sessão:

- ☐ Ficha de identificação
- ☐ Termo de consentimento
- ☐ Aplicar questionário de lateralidade (primeira sessão)
- ☐ Aplicar questionário de depressão
- ☐ Aplicar questionário psicossocial
- ☐ Aplicar questionário de saúde

D) Na sala do Scanner

- ☐ Posicionar o participante dentro da máquina
- ☐ Colocar os headphones
- ☐ Posicionar o equipamento de acionamento dos botões de resposta. Verifique se o participante consegue alcançar confortavelmente os botões.
- ☐ Posicione o equipamento da cabeça com o espelho
- ☐ Posicione o botão de acionamento em caso de emergência
- ☐ Explique novamente ao participante as opções de resposta que irá utilizar.
- ☐ Confirme o posicionamento do espelho, headphones, bobinas e botões.
- ☐ Verifique o ponto de referência do sujeito dentro da máquina.
- ☐ Verifique se o participante está visualizando toda a imagem do projetor e que esta esteja centralizada.

___ Confirme se o participante está confortável (sem sensações claustrofóbicas) e que pode se comunicar com a sala de controle.

E) Durante o experimento:

Controle de fluxo de informação

ID:

Série	Atividade	Hor	IFIS	OBS

Data:.....

Nº. IFIS: Início: Fim.....

Biomédico: Seq. dos paradigmas:

F) Após o término do experimento:

- ___ Tempo do participante no scanner _____.
 ___ Retirar participante do scanner cuidadosamente.
 ___ Perguntar se o participante necessita ingerir água ou ir ao banheiro.
 ___ Aplicar questionário pós-exame

IDENTIFICAÇÃO

Data:/...../..... ID:

Exame RM IFIS.....

RGHC..... PACS

XClinic Seq. dos paradigmas:

Nome da criança.....

Sexo: ☐ masc ☐ fem Altura:..... Peso:..... D N:/...../.....

Idade:

Nome do responsável.....

Grau de parentesco..... Telefone para contato:.....

Escolaridade:

Ocupação:

Medicação atual da criança:.....

Alimentação pela manhã:

Já fez RM antes?.....

Já fez a análise de ressonância estrutural?..... Achados principais:.....

Observações da enfermagem

.....

.....

Clique metálico (), prótese dentária/correlato (), prótese ouvido (), marca-passo (),

Cirurgias cranianas (), doença neurológica (), alteração psiquiátrica ().

Outras observações

.....

.....

QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO PSICO-SOCIAL**Questionário para classificação sócio-econômica**

ID: _____

DATA: _____

a) Instrução do chefe da família

___ analfabeto / primário completo

___ primário completo / ginásial incompleto

___ ginásial completo / colegial incompleto

___ colegial completo / superior incompleto

___ superior completo

b) Itens de conforto familiar - critério ABA

Itens de posse	Não tem ☐	Quantidade possuída					
		1	2	3	4	5	6 e +
Televisor							
rádio (excluindo o do carro)							
Banheiro							
Automóvel							
empregada mensalista							
aspirador de pó							
máquina de lavar roupa							

c) Itens de conforto Familiar - critério ABIPENE

Itens de posse	Não tem	Quantidade possuída					
		1	2	3	4	5	6 e+
Automóvel							
televisor em cores							
rádio (excluindo o do carro)							
Banheiro							
empregada mensalista							
aspirador de pó							
máquina de lavar roupa							
vídeo cassete ou DVD							
geladeira comum ou c/ freezer							

iD: _____

DATA:/...../.....

Questionário de Lateralidade

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada.

Se você usa esta mão na maioria das vezes, mas algumas vezes pode usar a outra mão, assinale apenas uma +.

Se você utilizar sempre esta mão, assinale ++. Ou seja, marque ++ se você utiliza a outra mão somente se for forçado.

Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

Algumas atividades requerem as duas mãos, neste caso, a questão é em relação à parte da atividade explicitada entre parênteses.

Tente responder todas as questões e somente deixe em branco caso você não tenha absolutamente nenhuma experiência com o objeto da tarefa descrita.

		Direita	Esquerda
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Tesoura		
5	Escova de dente		
6	Faca (sem garfo)		
7	Colher / garfo		
8	Vassoura		
9	Acender um fósforo		
10	Abrir uma caixa (tampa)		
11	Qual o pé você usa para chutar?		
12	Qual o olho você usa, se forçado a usar somente um?		

I.L.	
------	--

Decil	
-------	--

ID:

DATA:/...../.....

CDI - THE CHILDREN'S DEPRESSIVE INVENTORY1- ☐

- 0- Eu fico triste de vez em quando
- 1- Eu fico triste muitas vezes
- 2- Eu estou sempre triste

2- ☐

- 0- Para mim tudo se resolverá bem
- 1- Eu não tenho certeza se as coisas darão certo para mim
- 2- Nada vai dar certo para mim

3- ☐

- 0- Eu faço bem a maioria das coisas
- 1- Eu faço errado a maioria das coisas
- 2- Eu faço tudo errado

4- ☐

- 0- Eu me divirto com muitas coisas
- 1- Eu me divirto com algumas coisas
- 2- Nada é divertido para mim

5- ☐

- 0- Eu sou mau (má) de vez em quando
- 1- Eu sou mau (má) com frequência
- 2- Eu sou sempre mau (má)

6- ☐

- 0- De vez em quando eu penso que coisas ruins vão me acontecer
- 1- Eu temo que coisas ruins vão me acontecer
- 2- Eu tenho certeza que coisas terríveis vão me acontecer

7- ☐

- 0- Eu gosto de mim mesmo
- 1- Eu não gosto muito de mim mesmo
- 2- Eu me odeio

8- ☐

- 0- Normalmente eu não me sinto culpado pelas coisas ruins que me acontecem
- 1- Muitas coisas que me acontecem são minha culpa
- 2- Tudo de ruim que me acontece é minha culpa

9- ☐

- 0- Eu não penso em me matar
- 1- Eu penso em me matar mas não o faria
- 2- Eu quero me matar

10- ☐

- 0- Eu sinto vontade de chorar de vez em quando
- 1- Eu sinto vontade de chorar frequentemente
- 2- Eu sinto vontade de chorar diariamente

- 11- ☐
- 0- Eu me sinto preocupado de vez em quando
 - 1- Eu me sinto preocupado frequentemente
 - 2- Eu me sinto sempre preocupado
- 12- ☐
- 0- Eu gosto de estar com pessoas
 - 1- Frequentemente eu não gosto de estar com pessoas
 - 2- Eu não gosto de estar com pessoas
- 13- ☐
- 0- Eu tomo decisões facilmente
 - 1- É difícil para eu tomar decisões
 - 2- Eu não consigo tomar decisões
- 14- ☐
- 0- Eu tenho boa aparência
 - 1- Minha aparência tem alguns aspectos negativos
 - 2- Eu sou feio
- 15- ☐
- 0- Fazer o dever de casa não é um grande problema para mim
 - 1- Com frequência eu tenho que ser pressionado para fazer o dever de casa
 - 2- Eu tenho de me obrigar a fazer o dever de casa
- 16- ☐
- 0- Eu durmo bem à noite
 - 1- Eu dificuldades para dormir algumas noites
 - 2- Eu tenho sempre dificuldades para dormir à noite
- 17- ☐
- 0- Eu me canso de vez em quando
 - 1- Eu me canso frequentemente
 - 2- Eu estou sempre cansado
- 18- ☐
- 0- Eu como bem
 - 1- Alguns dias eu tenho vontade de comer
 - 2- Quase sempre eu não tenho vontade de comer
- 19- ☐
- 0- Eu não temo sentir dor nem ficar doente
 - 1- Eu temo sentir dor e ficar doente
 - 2- Eu estou sempre temeroso de sentir dor e ficar doente
- 20- ☐
- 0- Eu não me sinto sozinho
 - 1- Eu me sinto sozinho muitas vezes
 - 2- Eu sempre me sinto sozinho

21- ☐

- 0- Eu me divirto na escola frequentemente
- 1- Eu me divirto na escola de vez em quando
- 2- Eu nunca me divirto na escola

22- ☐

- 0- Eu tenho muitos amigos
- 1- Eu tenho muitos amigos mas gostaria de ter mais
- 2- Eu não tenho amigos

23- ☐

- 0- Os meus trabalhos de escola são bons
- 1- Meus trabalhos de escola não são tão bons quanto eram antes
- 2- Eu tenho me saído mal em matérias em que costumava ser bom

24- ☐

- 0- Sou tão bom quanto as outras crianças
- 1- Se eu quiser posso ser tão bom quanto as outras crianças
- 2- Não posso ser tão bom quanto as outras crianças

25- ☐

- 0- Eu tenho certeza que sou amado
- 1- Eu não tenho certeza se alguém me ama
- 2- Ninguém gosta de mim realmente

26- ☐

- 0- Eu sempre faço o que me manda
- 1- Eu não faço o que me manda
- 2- Eu nunca faço o que me manda

27- ☐

- 0- Eu não me envolvo em brigas
- 1- Eu me envolvo em brigas com frequência
- 2- Eu estou sempre me envolvendo em brigas

28- TOTAL

CDI

☐☐

I.D:

DATA:/...../.....

ENTREVISTA PÓS-EXAME RMF

1. Como você se sentiu de uma forma geral?
2. Você voltaria para fazer o exame?
Tempo de resposta () < 2 seg () > 2 seg
3. Qual tarefa achou mais difícil de fazer?
4. Que tipo de estratégia você usou para fazer as tarefas?
5. Sentiu dor ou sensação desconfortável pela posição? Pontuar de 0 a 10.
6. Você gostaria de perguntar algo sobre o exame ?
7. Dê uma nota de 0 (ruim) a 10 (excelente) para a sua impressão do exame.

OBSERVAÇÕES

1. Quanto tempo o sujeito ficou na máquina?
2. Fez estrutural no mesmo dia?
3. Possíveis problemas ocorridos.

Entrevistador(a): _____

Anexo D

- Resultados dos testes aplicados -

HOME	MASCTO	GRUPO	SÉRIE	WISC Arit. (tempo 1)	Qualitativa WISC Arit. (tempo 1)	TDE Arit. (tempo 1)	Qualitativa TDE Arit. (tempo 1)	Burtar (tempo 1)	Qualitativa Burtar (tempo 1)	Difficuldade Arit. (tempo 1)	Sukreção Simples (tempo 1)	Sukreção Complexa (tempo 1)
1	02/11/00	2	4	17	2	15	2	79,3%	2	2	7	5
3	30/06/99	1	3	11	2	16	2	25,3%	1	2	3	1
4	02/07/98	2	6	9	2	20	1	61,3%	2	2	6	7
5	27/01/01	2	4	5	1	12	1	34,0%	1	1	3	0
7	26/08/99	2	4	6	1	8	1	24,7%	1	1	2	2
13	25/03/99	2	6	11	2	15	1	52,3%	1	1	6	0
14	25/03/99	1	5	11	2	11	1	49,5%	1	1	4	4
15	02/05/99	2	4	11	2	18	2	59,5%	2	2	7	3
17	25/06/00	2	3	7	1	14	1	60,0%	2	1	6	0
18	06/04/98	1	5	12	2	18	1	51,4%	1	1	6	3
19	03/07/00	1	4	8	2	15	1	49,5%	1	1	7	3
21	14/11/00	1	3	8	2	9	1	46,6%	1	1	4	1
23	10/10/00	2	3	15	2	13	1	49,3%	1	1	7	3
24	05/09/00	1	3	15	2	10	1	58,0%	1	1	4	1
25	08/10/96	1	6	11	2	26	2	89,2%	2	2	7	5
26	08/10/96	1	6	12	2	26	2	78,4%	2	2	7	4
33	11/04/99	1	4	8	2	9	1	6,3%	1	1	2	0
34	13/05/99	1	5	12	2	19	1	58,0%	1	1	7	5
38	07/01/02	1	3	11	2	8	1	14,7%	1	1	5	0
40	29/04/00	2	5	9	2	16	1	60,4%	2	2	5	4
111	07/12/02	2										
112	09/05/03	2										
113	27/02/04	2										
114	19/04/02	2										
61	11/02/02	3	3	5	1	15	2	60,0%	2	2	5	5
62	27/02/02	3	3	9	2	14	1	77,3%	2	2	6	4
64	16/11/01	3	3	11	2	12	1	85,3%	2	2	6	4
65	13/06/02	3	3	15	2	16	2	90,7%	2	2	5	3
66	18/06/01	3	3	5	1	28	2	109,3%	2	2	7	7
67	05/08/02	3	3	7	1	17	2	109,3%	2	2	6	6
68	28/01/02	3	3	5	1	24	2	120,0%	2	2	7	6
69	21/07/02	3	3	5	1	11	1	57,3%	1	1	4	4
73	19/04/02	3	3	11	2	11	1	72,0%	2	2	5	0
74	03/01/02	3	3	8	2	17	2	72,0%	2	2	5	6
75	24/07/02	3	3	11	2	19	2	76,0%	2	2	5	1
76	06/02/02	3	3	9	2	17	2	82,7%	2	2	5	3
79	17/02/02	3	3	9	2	18	2	110,7%	2	2	7	7
80	12/07/02	3	3	5	1	17	2	76,7%	2	2	7	5
81	16/04/02	3	3	8	2	17	2	72,0%	2	2	5	4
82	12/06/02	3	3	8	2	21	2	76,7%	2	2	7	5
83	25/02/02	3	3	11	2	17	2	74,0%	2	2	7	5
84	19/01/02	3	3	11	2	11	1	42,0%	1	1	4	0
85	07/01/02	3	3	11	2	20	2	64,0%	2	2	7	6
87	21/02/02	3	3	18	2	18	2	65,0%	2	2	7	4
91	05/12/02	3	3	8	2	16	2	83,0%	2	2	7	5
92	04/04/02	3	3	7	2	22	2	96,0%	2	2	7	5
100	19/03/04	3	3	16	2	22	2	75,0%	2	2	7	5
101	22/06/03	3	4	12	2	24	2	79,3%	2	2	7	5

[illegible]

LEGENDA	
SEXO	
1	Masculino
2	Feminino

GRUPO	
1	TDAH Desatento
2	TDAH Combinado
3	Controle

TESTES / QUALITATIVO (Bastos < 59% / TDE Arit. = inferior / WISC Arit. < 8)	
1	Mal desempenho
2	Bom desempenho

DIFICULDADES ARITIMÉTICAS	
1	Com Dif. Arit.
2	Sem Dif. Arit.

9 Referências

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun. 1;164(6):942-8.
2. Rohde LA, Halpern R. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2004 Apr.;80(2 Suppl):S61-S70.
3. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Jun;61(12):1361-9.
4. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Dec;104(49):19649-54.
5. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Seidman LJ. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. 2007 Jul;17(6):1364-75.

6. Polanczyk G, Faraone SV, Bau CHD, Victor MM, Becker K, Pelz R, Buitelaar JK, Franke B, Kooji S, van der Meulen E, Cheon KA, Mick E, Purper-Ouakil D, Gorwood P, Stein MA, Cook EH Jr, Rohde LA. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec;147B(8):1419-24.
7. Szobot CM, Ketzer C, Parente MA, Biederman J, Rohde LA. The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: A randomized clinical trial. *J Atten Disord*. 2004 Oct;8(2):37-43.
8. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder. The Guilford Press; 2006. p. 770.
9. Shalev RS, Manor O, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia: a prospective six-year follow-up. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Feb;47(2):121-5.
10. Monuteaux MC, Faraone SV, Herzig K, Navsaria N, Biederman J. ADHD and dyscalculia: Evidence for independent familial transmission. *J Learn Disabil*. 2005 Feb;38(1):86-93.
11. Shalev RS. Developmental dyscalculia. *J Child Neurol*. 2004 Oct;19(10):765-71.
12. Brown TE, D TEBP. ADHD comorbidities. Amer Psychiatric Pub Inc; 2009. p. 456.
13. Aster von MG, Shalev RS. Number development and developmental dyscalculia. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Nov;49(11):868-73.

14. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision). 4th ed. Amer Psychiatric Pub; 2000. p. 943.
15. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1st ed. World Health Organization; 1992. p. 374.
16. Shalev R, Marior O, Amir N, Gross-Tsur V. The acquisition of arithmetic in normal children: assessment by a cognitive model of dyscalculia. *Dev Med Child Neurol*. Wiley Online Library; 1993;35(7): 593-601.
17. Butterworth B. The development of arithmetical abilities. *J Child Psychol Psychiat*. 2005 Jan;46(1):3-18.
18. Rubinsten O, Henik A. Automatic activation of internal magnitudes: a study of developmental dyscalculia. *Neuropsychology*. 2005;19(5): 641-8.
19. Rubinsten O, Bedard A-C, Tannock R. Methylphenidate has differential effects on numerical abilities in ADHD children with and without co-morbid mathematical difficulties. *Open Psychol J*. 2008;1:11-7.
20. Kucian K, Loenneker T, Dietrich T, Dosch M, Martin E, Aster von M. Impaired neural networks for approximate calculation in dyscalculic children: a functional MRI study. *Behav Brain Funct*. 2006;2(1):31-17.
21. Kucian K, Grond U, Rotzer S, Henzi B, Schönmann C, Plangger F, Gälli M, Martin E, von Aster M. Mental number line training in children with developmental dyscalculia. *Neuroimage*. 2011 Aug;57(3):782-95.

22. Landerl K, Bevan A, Butterworth B. Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: a study of 8–9-year-old students. *Cognition*. 2004 Sep;93(2):99-125.
23. McCloskey M, Caramazza A, Basili A. Cognitive mechanisms in number processing and calculation: Evidence from dyscalculia. *Brain Cogn*. 1985 Apr.;4(2):171-96.
24. Ashcraft MH, Fierman BA. Mental addition in third, fourth, and sixth graders. *J Exp Child Psychol*. 1982;33:216-34.
25. Benedetto-Nasho E, Tannock R. Math computation, error patterns and stimulant effects in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 1999 Oct. 1;3(3):121-34.
26. Geary DC, Hoard MK, Hamson CO. Numerical and arithmetical cognition: patterns of functions and deficits in children at risk for a mathematical disability. *J Exp Child Psychol*. 1999 Nov;74(3):213-39.
27. Geary DC, Hamson CO, Hoard MK. Numerical and arithmetical cognition: a longitudinal study of process and concept deficits in children with learning disability. *J Exp Child Psychol*. 2000 Nov;77(3):236-63.
28. Nieder A. Counting on neurons: the neurobiology of numerical competence. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Feb;6(3):177-90.
29. Gersten R, Chard D. Number sense: rethinking arithmetic instruction for students with mathematical disabilities. *J Spec Educ*. 1999 Apr. 1;33(1):18-28.

30. Geary DC. Consequences, characteristics, and causes of mathematical learning disabilities and persistent low achievement in mathematics. *J Dev Behav Pediatr*. 2011 Apr;32(3):250-63.
31. Geary DC. Mathematical disabilities: Cognitive, neuropsychological, and genetic components. *Psychol Bull*. 1993;114(2):345-62.
32. Three parietal circuits for number processing. Taylor & Francis Group; 2003.
33. Eger E, Sterzer P, Russ MO, Giraud A-L, Kleinschmidt A. A supramodal number representation in human intraparietal cortex. *Neuron*. 2003 Feb;37(4):719-25.
34. Pica P. Exact and approximate arithmetic in an Amazonian Indigene Group. *Science*. 2004 Oct. 15;306(5695):499-503.
35. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*; 2008 Apr;17(2):245-60.
36. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr*. 2007 Jan;7(1 Suppl):73–81.
37. Parens E, Johnston J. Facts, values, and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): an update on the controversies. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):1.
38. Jensen PS. Clinical considerations for the diagnosis and treatment of ADHD in the managed care setting. *Am J Manag Care*. 2009 May 1;15(5 Suppl):S129-40.

39. Dopheide JA. The role of pharmacotherapy and managed care pharmacy interventions in the treatment of ADHD. *Am J Manag Care*. 2009 May 1;15(5 Suppl):S141-50.
40. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, Epstein JN, Hoza B, Hechtman L, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Newcorn JH, Wells KC, WWigal T, Gibbons RD, Hur K, Houck PR, MTA Cooperative Group. The MTA at 8 Years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 May;48(5):484-500.
41. Koneski JAS, Casella EB. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy: diagnosis and implications to the treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Feb. 1;68(1):107-14.
42. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Dec;56(12):1073-86.
43. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008;8:51-18.
44. Quintero J, Navas M, Fernández A, Ortiz T. Advances in attention deficit hyperactivity disorder. What does neuroimaging provide us with? *Actas Esp Psiquiatr*. 2009 Oct. 1;37(6):352-8.
45. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Nov;47(10):1051-62.

46. Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1693-6.
47. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Dec;104(49):19649-54.
48. Rivera SM, Reiss AL, Eckert MA, Menon V. Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cereb Cortex*. 2005;15(11):1779-90.
49. Ansari D, Garcia N, Lucas E, Hamon K, Dhital B. Neural correlates of symbolic number processing in children and adults. *Neuroreport*. 2005 Nov. 7;16(16):1769-73.
50. Dehaene S. The number sense: how the mind creates mathematics. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 288.
51. Rubia K, Halari R, Mohammad A-M, Taylor E, Brammer M. Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Aug;70(3):255-62.
52. Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Rev Psiquiatr. Rio Gd. Sul. Sociedade de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*; 2006;28(3):290-7.

53. Benczik EBP. Manual da Escala de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. 1st ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000. p. 64.
54. Figueiredo VLM. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. 1st ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
55. Avaliação das habilidades em matemática nas crianças no final do 2 ciclo do Ensino Fundamental em Escolas da Rede Pública e Privada de S. J. Rio Preto [tese de doutorado]. São José do Rio Preto: FAMERP; 2003.
56. Stein LM. TDE: teste de desempenho escolar: manual para aplicação e interpretação. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1994. p. 35.
57. Mumford JA, Nichols TE. Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation. *Neuroimage*. 2008;39(1): 261-268.
58. Shaywitz SE. Dyslexia. *N Engl J Med*. 1998 Jan;338(5):307-12.
59. Ernst M, Liebenauer LL, King AC, Fitzgerald GA, Cohen RM, Zametkin AJ. Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jul;33(6):858-68.
60. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 1216.
61. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997 Jan;121(1):65-94.

62. Castellanos F, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci*. 2006 Mar;10(3):117-23.
63. Ischebeck A, Zamarian L, Siedentopf C, Koppelstätter F, Benke T, Felber S, Delazer M. How specifically do we learn? Imaging the learning of multiplication and subtraction. *NeuroImage*. 2006 May;30(4):1365-75.
64. Kong J, Wang C, Kwong K, Vangel M, Chua E, Gollub R. The neural substrate of arithmetic operations and procedure complexity. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Mar;22(3):397-405.
65. Castellanos FXF, Margulies DSD, Kelly CC, Uddin LQL, Ghaffari MM, Kirsch AA, Shaw D, Shehzad Z, Di Martino A, Biswal B, Sonuga-Barke EJ, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb;63(3):332-7.