MARIANA FACCHINI GRANATO

**Avaliação da associação entre obesidade e
transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em
crianças e adolescentes**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Dr. Erasmo Barbante Casella

São Paulo

2015

Mariana Facchini Granato

**Avaliação da associação entre obesidade e
transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em
crianças e adolescentes**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Dr. Erasmo Barbante Casella

(Versão corrigida conforme a Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Granato, Mariana Facchini

Avaliação da associação entre obesidade e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes / Mariana Facchini Granato. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria.

Orientador: Erasmo Barbante Casella.

Descritores: 1.Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade
2.Obesidade 3.Sobrepeso 4.Metilfenidato 5.Estado nutricional 6.Estatura

USP/FM/DBD-352/15

DEDICATÓRIA

*Ao meu querido avô, Fernando Perazzini Facchini,
meu grande exemplo e de quem não me canso de ter saudades.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Suzana e Mário Celso, que com muito amor me deram todos os subsídios para minha formação pessoal e profissional.

Aos meus familiares, em especial meu irmão, André, e meus avós Celina, Therezinha e Mário, que também tiveram papel fundamental na minha formação.

Ao David, meu marido, melhor amigo e companheiro de todas as horas. Essa é mais uma etapa da linda trajetória que estamos traçando, sempre com muito incentivo e um enorme orgulho um do outro.

Ao Dr. Eduardo Juan Troster, minha maior referência profissional e por quem nutro imensa admiração. Jamais poderei agradecer à altura a todas as oportunidades e ensinamentos que vem me proporcionando.

Ao Dr. Erasmo Barbante Casella, que me apresentou um novo caminho dentro da prática pediátrica, que me fascinou e mudou os rumos da minha atuação.

Ao Dr. Alexandre Ferraro, pela preciosa orientação referente aos cálculos e análises estatísticas.

À toda equipe do Ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto da Criança, em especial às neuropsicólogas Sandra Pasquali Pacheco, Rosângela D. C. Fernandes, Ana Maria F. Guimarães e Juliana Certain Dreyfuss, pelo auxílio fundamental nas coletas de dados e nas discussões de casos.

À Dra. Denise Lellis, pela importante colaboração e parceria no uso dos dados colhidos no Hospital Universitário.

Às Dras. Beatriz Casella, Ruth Rocha Franco e Louise Cominato Kanashiro, pela importante colaboração nas coletas de dados.

À Mariza Kazue, Nivaldo Rocha, Mônica Souza, Rosângela Fernandes de Souza e aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Instituto da Criança, pelo apoio e disponibilidade em todo o período no qual realizei este projeto.

Aos pacientes e seus familiares que participaram da pesquisa e possibilitaram sua realização.

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 e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
1.1. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.....	3
1.2. Obesidade.....	11
1.3. Associação entre TDAH e obesidade.....	16
1.3.1. Estudos que avaliaram a prevalência de sobrepeso/obesidade em indivíduos portadores de TDAH.....	16
1.3.2. Estudos que avaliaram a prevalência de TDAH em indivíduos obesos.....	22
1.3.3. Estudos que avaliaram as conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade	26
1.4. Mecanismos sugeridos para explicar a associação entre TDAH e obesidade	29
1.4.1. Obesidade levando ao TDAH.....	29
1.4.2. TDAH levando à obesidade.....	32
1.4.3. Mecanismos fisiopatológicos comuns levando ao TDAH e à obesidade.....	37
1.5. O papel do tratamento do TDAH no estado nutricional dos pacientes	44
2. Hipótese.....	49
3. Objetivos.....	51
4. Metodologia e Casuística.....	53
4.1. Metodologia	54
4.1.1. Avaliação dos pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	55
4.1.2. Avaliação dos pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	57
4.2. Casuística.....	64
4.2.1. Casuística “Braço 1”: pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	64
4.2.2. Casuística “Braço 2”: pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	65
4.3. Análise estatística.....	66
4.4. Aspectos éticos.....	67
5. Resultados.....	68
5.1. Resultados do “Braço 1”: pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	69
5.2. Resultados do “Braço 2”: pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	75
6. Discussão.....	84
6.1. Discussão “Braço 1”: pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	85
6.2. Discussão “Braço 2”: pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP.....	90
6.3. Aspectos positivos e limitações do trabalho.....	97
7. Conclusões.....	101
8. Anexos.....	104
Anexo A. Curvas de “z-score” de IMC (<i>BMI-for-age</i>) e estatura (<i>Height-for-age</i>), para meninas (<i>girls</i>) e meninos (<i>boys</i>), desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (Fonte: <i>WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007</i> – http://www.who.int/growthref/en).....	105

Anexo B. Questionário SNAP-IV.....	109
Anexo C. Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC).....	110
Anexo D. <i>Patient Health Questionnaire</i> (PHQ-9).....	111
Anexo E. Critérios diagnósticos de Depressão Maior segundo DSM 5.....	112
9. Referências Bibliográficas	113
Apêndices	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDNF:	<i>Brain Derived Neurotropic Factor</i>
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID-10:	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
DCM:	Disfunção Cerebral Mínima
DRD2 e DRD4:	Genes que codificam os receptores 2 e 4 de dopamina
DSM:	Manual de Diagnósticos e Estatísticas de Transtornos Mentais
GH:	Hormônio do crescimento
GWAS:	<i>Genome-wide association studies</i>
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HU-USP:	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IBGE:	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC:	Intervalo de confiança
ICr:	Instituto da Criança
IMC:	Índice de massa corporal
MASC:	Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças
OMS:	Organização Mundial de Saúde
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PHQ-9:	<i>Patient Health Questionnaire</i>
POF:	Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE
QI:	Coeficiente de inteligência
SAME:	Serviço de arquivo médico e estatística
SNAP-IV:	Escala de Swanson, Nolan e Pelham – versão IV
TDAH:	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
WHO:	<i>World Health Organization</i>
WISC-IV:	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Ed

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Critérios diagnósticos para Transtorno de Déficit de atenção/Hiperatividade, de acordo com o DSM-IV.....	7
Tabela 2.	Resumo dos principais artigos que tratam da prevalência de obesidade em indivíduos portadores de TDAH	19
Tabela 3.	Resumo dos principais artigos que tratam da prevalência de TDAH entre indivíduos obesos.....	24
Tabela 4.	Resumo dos principais artigos que avaliaram conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade.....	28
Tabela 5.	Resumo dos principais artigos que sugerem que a obesidade possa levar ao TDAH.....	31
Tabela 6.	Resumo dos principais artigos que sugerem que o TDAH pode levar à obesidade.....	34
Tabela 7.	Resumo dos principais artigos que sugerem que TDAH e obesidade possam ser decorrentes de mecanismos fisiopatológicos comuns.....	40
Tabela 8.	Resumo dos principais artigos que tratam do papel do tratamento do TDAH no estado nutricional dos pacientes.....	48
Tabela 9.	Classificação do coeficiente de inteligência (QI).....	63
Tabela 10.	Distribuição do perfil nutricional da amostra do estudo e do grupo controle....	71
Tabela 11:	Comparação entre o z-score de IMC no início e no final do tratamento.....	73
Tabela 12:	Comparação entre o z-score de estatura no início e no final do tratamento...	74
Tabela 13:	Dados referentes aos pacientes nos quais foi confirmado o diagnóstico de TDAH após a segunda etapa da avaliação.....	81
Tabela 14:	Dados referentes aos pacientes nos quais foi afastado o diagnóstico de TDAH após a segunda etapa da avaliação.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Comparação da porcentagem da população brasileira com excesso de peso e obesidade segundo dados das Pesquisa de Orçamentos Familiares realizadas pelo IBGE em 1974-1975, 1989 e 2008-2009.....	13
Figura 2.	Desenho do estudo.....	54
Figura 3.	Esquema representativo dos resultados do “Braço 1” do estudo.....	75
Figura 4.	Esquema representativo dos resultados do “Braço 2” do estudo.....	83

APÊNDICES

Apêndice 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

Apêndice 2: Aprovação do projeto pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

RESUMO

Granato MF. [Dissertação]. Avaliação da associação entre obesidade e Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

O presente trabalho avaliou a associação entre essas duas condições clínicas de grande importância no contexto atual da pediatria: o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a obesidade. O projeto foi desenvolvido com pacientes acompanhados no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e dividido em 2 braços. No primeiro, realizamos uma análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes seguidos no ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem com o intuito de estimar a prevalência de sobrepeso/obesidade em pacientes com diagnóstico de TDAH e comparamos tal prevalência com a de um grupo controle. Em seguida, avaliamos a influência do tratamento medicamentoso do TDAH (metilfenidato) no estado nutricional e estatura dos indivíduos. No segundo braço do estudo, avaliamos os pacientes seguidos no ambulatório de Obesidade a fim de estimar a prevalência de TDAH. A primeira etapa dessa avaliação, ocorreu por meio da aplicação do questionário SNAP-IV. Pacientes que tiveram uma triagem inicial positiva, foram encaminhados para a segunda etapa de avaliação, que consistiu em anamnese clínica e aplicação das seguintes ferramentas: Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV), Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) e *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9). As análises estatísticas foram realizadas através dos testes “qui-quadrado” e teste “T de *Student* pareado”. Ao final das coletas de dados, 93 pacientes com diagnóstico de TDAH foram incluídos no “braço 1” cujos resultados evidenciaram prevalência de sobrepeso/obesidade estatisticamente superior à observada no grupo controle (com $p < 0,05$). Na segunda etapa da avaliação, observamos que após o tratamento com metilfenidato (tempo médio de 2,6 anos) houve uma diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,01$) no Z-score do IMC dos indivíduos, porém não foi observada influência estatisticamente significativa na estatura dos mesmos ($p = 0,30$). Além disso, observamos que 42,1% dos indivíduos que estavam inicialmente nas faixas de sobrepeso/obesidade evoluíram com “melhora” do estado nutricional ao final do tratamento. No “braço 2” do estudo foram avaliados 103 pacientes, dos quais 37 (35,9%) apresentaram triagem inicial positiva para TDAH sendo convocados para a segunda etapa de avaliação. Desses, 26 participaram da segunda etapa, sendo 2 excluídos pois apresentaram déficit cognitivo. Em 15 pacientes foi confirmado o diagnóstico de TDAH (16,67%). As principais conclusões do trabalho são: (1) a prevalência de sobrepeso/obesidade em portadores de TDAH foi estatisticamente superior à observada na população geral; (2) o tratamento medicamentoso do TDAH não teve influência no crescimento estatural dos pacientes, independentemente do tempo de tratamento, mas promoveu uma redução no z-score de IMC dos indivíduos; (3) a prevalência de TDAH observada na amostra de pacientes portadores de obesidade foi estatisticamente superior à observada na população geral (16,7% - 95% IC 8,97-24,37% vs 5,29% - 95% CI=5,01–5,56%); (4) a presença de outras afecções como transtorno depressivo, transtorno de ansiedade e distúrbios do sono não foi significativa a ponto de explicar a associação entre TDAH e obesidade; (5) a ocorrência de ronco é bastante frequente em indivíduos obesos, tanto portadores quanto não portadores de TDAH. As principais limitações do estudo foram: (1) desenho retrospectivo do “braço 1”; (2) No “braço 2”, 11 dos 37 pacientes que tiveram a triagem inicial positiva para TDAH não participaram da segunda etapa de avaliação. Além disso, seria interessante avaliar mais profundamente a ocorrência de distúrbios do sono (através da realização de polissonografia) e de alterações do processamento auditivo.

ABSTRACT

Granato MF. [Thesis]. Evaluation of the association between obesity and attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2015.

The present study evaluated the association between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obesity, two clinical conditions currently of great importance in the field of pediatrics. The project included patients at the Children Institute of the HC-FMUSP (*Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*), and were divided into two arms. In the first arm, we retrospectively analyzed the medical records of the ADHD patients at the learning disorder clinic to estimate the prevalence of overweight/obesity and compared this prevalence with that of a control group. Next, we evaluated the effect of ADHD drug treatment (methylphenidate) on nutritional status and height of the patients. In the second arm of the study, we examined the patients at the obesity clinic to estimate the prevalence of ADHD. The first evaluation step involved the use of the SNAP-IV questionnaire. Patients considered to have ADHD on initial screening were included in the second evaluation step, which comprised clinical history examination and the use of the Wechsler Intelligence Scale for Children, Multidimensional Anxiety Scale for Children, and Patient Health Questionnaire. Statistical analyses were performed using the chi-square and paired Student t tests. After data collection, 93 ADHD patients were included in arm 1; these patients showed a statistically higher prevalence of overweight/obesity than the control group ($p < 0.05$). During the second evaluation step, we found a statistically significant decrease ($p < 0.01$) in the BMI z-score of the individuals after methylphenidate treatment (mean duration of 2.6 years). However, there was no statistically significant effect on height ($p = 0.30$). In addition, we found that 42.1% of patients who were initially overweight/obese evolved with improved nutritional status at the end of treatment. A total of 103 patients were evaluated in arm 2 of the study, among whom 37 (35.9%) found to have ADHD on initial screening were invited for the second evaluation step. Of these patients, 26 consented to participate in the second step. Two patients were excluded because they had cognitive impairment. ADHD was confirmed in 15 patients (16.67%). The main conclusions of the study were as follows: (1) prevalence of overweight/obesity among ADHD patients was statistically higher than that in the general population; (2) ADHD drug treatment did not affect the height of the patients, regardless of treatment duration, but caused a decrease in BMI z-score; (3) prevalence of ADHD observed in the obese patient sample was statistically higher than that observed in the general population (16.7–95% CI 8.97–24.37% vs. 5.29–95% CI=5.01–5.56%); (4) presence of other disorders such as depressive, anxiety, and sleep disorders was not sufficient to explain the association between ADHD and obesity; and (5) snoring is common in obese patients, both those with and without ADHD. The limitations of the study were as follows: (1) retrospective design of arm 1; (2) 11 of 37 patients in arm 2 diagnosed with ADHD on initial screening did not participate in the second evaluation step. Additionally, it would be interesting to further evaluate the occurrence of sleep disorders (using polysomnography) and auditory processing disorders.

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O estilo de vida da sociedade moderna, principalmente nos grandes centros urbanos, está promovendo uma profunda modificação no perfil de saúde dos indivíduos, de forma que doenças que até pouco tempo atrás eram extremamente prevalentes estão desaparecendo, ao passo que novas afecções passam a acometer a população.

Se por um lado doenças como a desnutrição proteico-calórica e as parasitoses são cada vez mais raras, por outro a epidemia de obesidade vem se alastrando de forma assustadora. Inicialmente a obesidade era observada apenas nas classes socioeconômicas de maior poder aquisitivo, porém, o que se observa atualmente, é um aumento progressivo entre indivíduos de baixa renda, em grande parte em função da ampla oferta de alimentos industrializados de alto teor calórico, muitas vezes a preços mais acessíveis do que alimentos “saudáveis”.

Outro aspecto marcante desse novo estilo de vida é o imediatismo. Vivemos uma realidade onde tudo é “24h”, do supermercado à academia. O convívio social também segue essa regra: o tempo todo se tem acesso ao que os outros estão fazendo e com quem, por meio de ligações, mensagens e redes sociais, gerando uma situação que “aproxima quem está longe e afasta quem está por perto”. Paralelamente, os indivíduos estão expostos o tempo todo à uma enorme quantidade de estímulos simultâneos (televisão, celular, computadores, tablets, etc), o que muitas vezes dificulta manter o foco em suas atividades, ao mesmo tempo em que a cobrança por resultados é cada vez maior. Dessa forma, observamos um cenário no qual

os transtornos comportamentais passam a ocupar o topo do *ranking* das principais preocupações que os pais trazem aos consultórios pediátricos.

Tendo em vista tal contexto, este trabalho pretende avaliar a existência de uma possível associação entre essas condições clínicas com grande importância no contexto atual da pediatria: o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a obesidade.

1.1. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno comportamental caracterizado por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade mais frequente e grave do que aquele tipicamente observado em indivíduos em nível equivalente de desenvolvimento.^[1] As manifestações clínicas em geral se iniciam antes dos sete anos de idade e os indivíduos podem apresentar fenótipos em que predominam sintomas de hiperatividade, sintomas de desatenção ou fenótipos combinados, sendo que alguns indivíduos podem “migrar” de um fenótipo para outro ao longo da vida. Esses sintomas podem ocasionar prejuízos nos âmbitos familiar, escolar e social, com impactos no aprendizado e no estado emocional dos portadores do transtorno.

Historicamente, o diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) foi estabelecido pela primeira vez no “Manual de Diagnósticos e Estatísticas de Transtornos Mentais 3ª ed. (DSM III)”^[2], em

1980, porém as primeiras descrições de crianças com sintomas compatíveis com o TDAH remetem ao início do século XX. Em 1902 o pediatra inglês George Still descreveu um grupo de crianças que apresentavam sintomas de inquietação, desatenção e inabilidade em seguir regras e limites, atribuindo a condição a um defeito de “caráter moral”^[3]. Mais tarde, nos anos 60, surgiu o termo “Disfunção Cerebral Mínima (DCM)”, cujos sintomas incluíam dificuldade de aprendizado, hiperexcitação, impulsividade e déficit de atenção^[4]. Pouco depois, em 1968, o “Manual de Diagnósticos e Estatísticas de Transtornos Mentais 2ª ed. (DSM II)”^[5] cunhou o termo “Reação Hiperkinética da Infância e Adolescência”, que foi utilizado até a publicação do DSM III.

No que tange a importância do tema, o TDAH é o transtorno comportamental mais frequente na infância, sendo que a maioria dos trabalhos aponta uma prevalência em torno de 3 a 6% em crianças em idade escolar^[6,7] e uma revisão sistemática acerca da prevalência mundial do transtorno estimou que 5,29% da população infanto-juvenil é portadora de TDAH^[8]. A proporção de meninos diagnosticados é superior à de meninas afetadas, cerca de 2,5:1.^[9] Uma hipótese levantada para justificar esta diferença é o fato de que meninas apresentam predominantemente sintomas de desatenção, ao contrário dos meninos, que apresentam mais sintomas de hiperatividade. Como o fenótipo de desatenção gera menos incômodo nos ambientes familiar e escolar, possivelmente estas crianças são menos encaminhadas para avaliação médica e, conseqüentemente, menos diagnosticadas. A prevalência do TDAH varia com a idade, sendo mais

frequente em crianças em idade escolar, quando comparadas a pré-escolares e adolescentes. Apesar de menos frequente, o TDAH também é observado entre adultos, com prevalência em torno de 2,5% a 4,4%^[10].

Do ponto de vista etiológico, os mecanismos pelos quais o TDAH se instala ainda não são totalmente compreendidos, porém acredita-se haver uma interação entre fatores genéticos e ambientais com uma provável disfunção das atividades dopaminérgica e noradrenérgica cerebrais, principalmente em determinadas regiões do cérebro, como o córtex pré-frontal, *striatum* e o cerebelo.^[11]

Em um importante trabalho publicado em 2007, Shaw *et al* demonstraram, através de exames de neuroimagem, a ocorrência de um atraso na maturação cortical de pacientes com diagnóstico de TDAH em comparação a controles com desenvolvimento típico. Este atraso ocorreu principalmente nas regiões pré-frontais do cérebro, responsáveis pelo controle de processos cognitivos, incluindo a atenção e o planejamento motor.^[12]

Trabalhos envolvendo testes neuropsicológicos evidenciaram que indivíduos portadores de TDAH apresentam uma performance ruim em tarefas que avaliam funções executivas. Fatores motivacionais também parecem influenciar na etiopatogenia do TDAH. Alguns autores sugerem que os portadores de TDAH apresentam uma “aversão à demora” (*delay aversion*) e preferem receber pequenas recompensas em um curto espaço de tempo a aguardar um período maior e receber recompensas melhores.^[13]

Do ponto de vista genético, estudos envolvendo famílias e pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos sugerem alto grau de herdabilidade do TDAH. O chamado “Índice de herdabilidade” é calculado através da comparação da prevalência de determinada característica (ou doença) entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Quanto mais próximo de 1, maior a influência de causas genéticas na aquisição dessa característica, ao passo que quanto mais próximo de zero, maior é a influência de fatores ambientais. No TDAH estima-se que o índice de herdabilidade gire em torno de 0,75, o que reflete a grande importância de fatores genéticos na etiologia do quadro.^[14] Diversos genes podem estar envolvidos na fisiopatologia do TDAH, com destaque para os genes relacionados a neurotransmissores, como receptores de dopamina (DRD4, DRD5) e transportadores de dopamina (DAT1). Outros fatores biológicos, como prematuridade e baixo peso ao nascer também estão relacionados a um maior risco de TDAH. ^[9,10]

Em relação a fatores ambientais, não há evidências de associação com aspectos étnicos, raciais ou socioeconômicos, porém há estudos demonstrando que exposição precoce a chumbo e exposição pré-natal a álcool, cocaína e nicotina podem aumentar o risco de desenvolver o transtorno. História familiar de psicopatologia e também é observada com maior frequência em famílias de crianças portadoras de TDAH em relação a controles. ^[9]

O diagnóstico de TDAH é fundamentalmente clínico e se baseia em critérios de sistemas classificatórios como o “Manual de Diagnósticos e Estatísticas de Transtornos Mentais” ^[1,15], exposto na tabela 1.

Tabela 1: Critérios Diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, de acordo com o DSM IV

A: Ou (1) ou (2)

- 1)** Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção:

- (a) frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras
- (b) com frequência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
- (c) com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra
- (d) com frequência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções)
- (e) com frequência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades
- (f) com frequência evita, antipatiza ou reluta a envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa)
- (g) com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)
- (h) é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa
- (i) com frequência apresenta esquecimento em atividades diárias

- 2)** Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

- (a) frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira
- (b) frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado
- (c) frequentemente corre ou escala em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado (em adolescentes e adultos, pode estar limitado a sensações subjetivas de inquietação)
- (d) com frequência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer
- (e) está frequentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"
- (f) frequentemente fala em demasia

Impulsividade:

- (g) frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas
- (h) com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez
- (i) frequentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (por ex., intromete-se em conversas ou brincadeiras)

B: Alguns sintomas de hiperatividade-impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade

C: Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por ex., na escola [ou trabalho] e em casa)

D: Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional

E: Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por ex., Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade)

Quando iniciamos este trabalho, a versão do sistema classificatório que estava em vigência era o DSM-IV e, portanto, nos baseamos nela para o desenho do estudo.

Em maio de 2013 foi publicada a nova versão do DSM (DSM-5) ^[16]. Há poucas modificações nesta nova versão quanto ao diagnóstico de TDAH e a maior parte delas diz respeito ao diagnóstico no adulto. Dessa forma, a

atualização do sistema classificatório não interferiu no desenho do projeto.

As principais modificações no DSM-5 em relação ao DSM-IV são:

- A lista de 18 sintomas (9 de desatenção, 9 de hiperatividade/impulsividade) e a orientação de que estejam presentes por pelo menos 6 meses se manteve a mesma (Critério A). Em crianças e adolescentes o “ponto de corte” de 6 sintomas em qualquer um dos dois grupos permaneceu o mesmo, porém, em adultos passou-se a considerar como “ponto de corte” a presença de 5 sintomas.
- Em relação ao critério B houve modificação quanto a idade do início dos sintomas, que passou de 7 para 12 anos.
- Não houve alteração nos critérios C e D
- Em relação ao critério E houve a modificação de que antes, não era possível fazer o diagnóstico de TDAH caso houvesse um quadro de autismo, o que agora é possível. Para as demais comorbidades o critério se mantém o mesmo
- Foi retirada a definição de “subtipo” e substituída por “apresentação”, uma vez que o perfil de sintomas pode se modificar com o tempo

Algumas escalas desenvolvidas com base nos critérios do DSM, como “Conners-3”, “Vanderbilt ADHD Rating Scale” e “SNAP-IV” podem ser utilizadas para auxiliar a avaliação clínica inicial, bem como na resposta ao tratamento. ^[9,17] Vale lembrar, entretanto, que um resultado positivo não define o diagnóstico de TDAH, que deve ser estabelecido através de uma

avaliação clínica mais completa, envolvendo inquérito de possíveis diagnósticos diferenciais e comorbidades. Entre os principais diagnósticos diferenciais que poderiam mimetizar os sintomas de TDAH estão alterações sensoriais (visão, audição), distúrbios do sono, violência doméstica, epilepsia, ambiente escolar inadequado, transtornos de aprendizado e déficit intelectual. Pacientes portadores de afecções psiquiátricas como autismo, transtorno de ansiedade e transtornos de humor também podem ser erroneamente interpretados como portadores de TDAH. É importante frisar, no entanto, que é bastante frequente a ocorrência de comorbidades entre TDAH e outras afecções. Estudos apontam que cerca de 67% dos portadores de TDAH podem ter outra afecção coexistente, predominando, neste sentido, transtorno oppositor desafiador, transtorno de conduta, transtorno de ansiedade e transtornos de humor. ^[9]

No que diz respeito ao tratamento, o manejo do TDAH envolve o treinamento de medidas comportamentais e em boa parte dos casos o tratamento medicamentoso é indicado.

O principal trabalho realizado até o momento acerca do tratamento do TDAH foi o “*National Institute of Mental Health Collaborative multi-site multimodal treatment study of children with attention déficit/hyperactivity disorder*” ou “*MTA Study*”, publicado em 1999. Trata-se de um estudo envolvendo 579 crianças de 7 a 10 anos que foram randomizadas em 4 grupos: (1) tratamento medicamentoso, (2) treinamento comportamental, (3) combinação de tratamento medicamentoso e treinamento comportamental e (4) tratamento padrão com os médicos da comunidade (grupo controle). Ao

final de 14 meses de intervenção os resultados evidenciaram que o tratamento farmacológico foi mais eficaz que o treinamento comportamental. O tratamento combinado (farmacológico + comportamental) se mostrou superior ao tratamento medicamentoso isolado apenas em pacientes que apresentaram comorbidade com transtorno de ansiedade ou transtorno oppositor desafiador. O tratamento combinado também foi superior no sentido de alcançar maior satisfação por parte dos pais e professores.^[18]

As medicações estimulantes são as drogas de escolha no tratamento do TDAH. Mais de 80% das crianças portadoras de TDAH tem boa resposta a estes medicamentos. Há duas categorias de estimulantes que compõe a primeira linha de tratamento do TDAH e cujos estudos indicam serem igualmente eficazes: metilfenidato e compostos de anfetamina. As drogas atuam inibindo a recaptura de dopamina e noradrenalina nas fendas sinápticas do circuito frontal córtico-striatal, promovendo regulação da atenção, da excitabilidade e da impulsividade. Estes agentes farmacológicos proporcionam alívio importante dos sintomas levando também à melhora do rendimento escolar e da interação social^[9,19]. Os efeitos colaterais mais frequentemente observados são diminuição do apetite, dores abdominais, cefaleia, irritabilidade e alterações do sono. Efeitos adversos mais raros incluem perda de peso, tiques, retraimento social e mudanças na afetividade.

Além desses efeitos já bastante conhecidos e estudados, nos últimos anos, a comunidade científica vem demonstrando certa preocupação acerca dos possíveis efeitos do tratamento a longo prazo no crescimento dos

pacientes, já que alguns trabalhos evidenciaram uma discreta redução na velocidade de crescimento de indivíduos que utilizaram estimulantes. Entretanto trabalhos mais recentes sugerem que os efeitos dos estimulantes na estatura atenuam-se no decorrer do tempo, podendo gerar um certo atraso no crescimento a curto e médio prazo, porém sem impactar significativamente a estatura final do indivíduo, conforme será discutido posteriormente. [9,20]

1.2. Obesidade

A obesidade é definida como um acúmulo excessivo de tecido adiposo, que causa prejuízos à saúde do indivíduo. Existem várias maneiras de classificar e diagnosticar a obesidade. O padrão utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) baseia-se no cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), que corresponde à divisão do peso do indivíduo pelo quadrado de sua altura. Em adultos, consideramos obesidade um valor de IMC maior ou igual a 30 Kg/m². Em crianças e adolescentes não há valores fixos pré-estabelecidos e a classificação do estado nutricional é realizada a partir do uso de curvas e tabelas cujos pontos de corte variam de acordo com a faixa etária. A classificação mais utilizada na atualidade é baseada nas curvas de “z-score” de IMC desenvolvidas pela OMS, que considera obesa a criança ou adolescente cujo “z-score” de IMC é maior ou igual a 2 desvios padrão da média para sua faixa etária.

Trata-se de uma doença crônica, complexa e de etiologia multifatorial que vem se apresentando como uma das principais epidemias da atualidade. Nos Estados Unidos, acomete 34,9% da população adulta e a incidência na infância e adolescência também vem aumentando drasticamente. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), de 2011-2012, estimam a prevalência de obesidade em 16,9% para crianças e adolescentes de 2 a 19 anos. Apesar de não ter sido observado um aumento significativo nos dados de 2011-2012 em relação aos de 2003-2004, comparando-se os dados atuais com os da década de 1980, observamos que a prevalência de obesidade dobrou entre as crianças e triplicou entre os adolescentes^[21,22]

Na maior parte dos países desenvolvidos, como Grã-Bretanha, Portugal, Grécia, Espanha e Itália esse fenômeno do aumento expressivo da obesidade populacional também está sendo observado.^[23]

Nos países em desenvolvimento, onde até pouco tempo a desnutrição proteico calórica era uma enorme preocupação em termos de saúde populacional, estamos observando uma transição nutricional abrupta e, em muitos deles, a obesidade passou a ser um problema mais relevante do que a desnutrição.

Dados da última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2008-2009^[24] indicam que mais de um terço das crianças de 5 a 9 anos apresentam excesso de peso e boa parte delas apresentam obesidade: 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas. Na população de 10 a 19 anos observamos

uma prevalência de 21,5% de excesso de peso no sexo masculino e 19,4% no sexo feminino. Em relação à obesidade a prevalência encontrada foi de 5,8% entre os meninos e 4% entre as meninas de 10 a 19 anos.

Esses resultados são ainda mais impactantes quando comparados com os dados obtidos em pesquisas anteriores (1974-1975 e 1989), conforme observamos na figura abaixo:

Figura 1: Comparação da porcentagem da população brasileira com excesso de peso e obesidade segundo dados das Pesquisa de Orçamentos Familiares realizadas pelo IBGE em 1974-1975, 1989 e 2008-2009

Os gráficos apresentados permitem evidenciar o aumento progressivo e acentuado da prevalência de excesso de peso e obesidade entre crianças e adolescentes de todas as faixas etárias nas últimas 3 décadas. Uma análise através do cálculo da taxa de crescimento anual composto (*Compound anual*

growth rate) nos leva à conclusão de que, considerando-se as crianças de 5 a 9 anos, a população de indivíduos obesos vem aumentando em média 7,2% ao ano entre os meninos e 8,3% ao ano entre as meninas, nos últimos 20 anos.

Certamente o fator que mais impulsiona esta epidemia de obesidade é o estilo de vida da sociedade moderna, em que cresce cada vez mais o consumo de alimentos com alto teor calórico, onde se destacam as bebidas adoçadas e os “*fast-food*”, e no qual os indivíduos são cada vez mais expostos ao sedentarismo. O excesso de exposição às telas (como televisão, videogames, computadores, tablets, etc) é provavelmente o fator ambiental com maior influência para o desenvolvimento de obesidade na infância, uma vez que está diretamente relacionado à diminuição da prática de atividade física, menor gasto metabólico, além de efeitos na qualidade do sono e da dieta (o indivíduo fica mais exposto à propagandas de alimentos de alto teor calórico). Diversos estudos evidenciaram que o tempo gasto assistindo televisão e a presença de televisão no quarto da criança estão diretamente relacionados com a prevalência de obesidade.^[25-32]

A qualidade do sono também parece ter um papel importante. Alguns estudos transversais sugerem associação entre restrição de sono e obesidade. Acredita-se que a privação de sono possa estar relacionada com aumento do consumo alimentar e dos níveis de leptina.^[33-38]

Para algumas crianças o uso de determinadas medicações (como psicotrópicos, antiepilépticos e glicocorticoides) podem contribuir para o ganho de peso e em uma pequena parcela (menos de 1% dos casos) existe

uma causa endocrinológica que justifica a obesidade, como hipotireoidismo, excesso de cortisol, deficiência de hormônio do crescimento (GH), pseudohipoparatiroidismo ou lesões hipotalâmicas.^[39]

O excesso de peso leva a repercussões tanto para a saúde física quanto mental. Crianças e adolescentes obesos possuem um risco muito aumentado de desenvolver uma série de doenças potencialmente graves, entre as quais podemos citar hipertensão, dislipidemia, diabetes, síndrome metabólica, esteatose hepática, certos tipos de câncer, doenças ortopédicas, alterações dermatológicas e distúrbios respiratórios, como apnéia do sono. Além disso, crianças obesas apresentam maior prevalência de dificuldade escolar e tem mais problemas relativos à auto-estima, o que pode gerar dificuldades importantes no relacionamento interpessoal^[40-43].

Sabendo-se que crianças e adolescentes obesos tem um risco muito elevado de tornarem-se adultos obesos, se potencializam ainda mais as repercussões na saúde e na qualidade de vida desses indivíduos.

Apesar da imensa importância dos fatores ambientais, aspectos genéticos também tem relevância na gênese da obesidade. Estudos sugerem que fatores hereditários são responsáveis por 30 a 50 por cento da variação da adiposidade dos indivíduos, embora a maioria dos polimorfismos responsáveis por essa variação ainda não tenham sido identificados. Outro achado importante é que a presença de obesidade entre os pais aumenta significativamente o risco de obesidade na criança.^[44]

Certamente o principal aspecto que deve ser enfatizado para o controle da epidemia de obesidade são as mudanças no estilo de vida da população.

Por outro lado, sabe-se que alguns grupos populacionais apresentam maior predisposição para desenvolver obesidade. Identificar estes grupos, de forma que se possa atuar com maior ênfase nestes indivíduos, é um dos grandes desafios daqueles que estudam obesidade na atualidade.

1.3. Associação entre TDAH e obesidade

Tendo em vista a grande importância destas condições clínicas, não é de estranhar que o número de publicações a elas referentes venha crescendo progressivamente na literatura médica. O que se observa, entretanto, é que nos últimos anos têm sido publicados vários artigos mostrando que as duas doenças podem estar intrinsecamente ligadas.

1.3.1. Estudos que avaliaram a prevalência de sobrepeso/obesidade em indivíduos portadores de TDAH

O primeiro trabalho envolvendo a associação entre TDAH e obesidade data de 1996, quando Spencer *et al.* avaliaram 124 meninos portadores de TDAH (6-17 anos) e 109 controles, observando que o grupo de indivíduos com TDAH apresentou taxas de peso corrigido para altura e idade maior que o esperado, apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle.^[45] Seguindo a mesma linha, em 2003 Biederman *et al.* avaliaram 140 meninas

com TDAH (6 a 17 anos) e 122 controles e também observaram taxas de peso corrigido para altura e idade maior que o esperado, embora sem diferença estatisticamente significativa na comparação com os controles.^[46]

Em 2004, foi publicado um estudo realizado na Alemanha, no qual 97 meninos (idade média de 10 $\pm$ 2 anos DP) com diagnóstico de TDAH foram comparados com um grupo controle de crianças sem a doença. Os pacientes foram avaliados quanto ao peso e à estatura e foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC). A média de IMC encontrada na população com TDAH foi significativamente maior do que na população controle. Entre os indivíduos com TDAH, 19,6% apresentavam IMC no percentil $\geq 90^{\circ}$ e 7,2% no percentil $\geq 97^{\circ}$ ^[47].

Em 2007 um grupo chinês avaliou 1.429 estudantes de 13 a 17 anos e observou que os adolescentes que referiram sintomas sugestivos de TDAH tiveram um risco de obesidade 1,4 vezes maior quando comparados a indivíduos que não referiram sintomas sugestivos de TDAH.^[48] Em novo trabalho publicado em 2013, Yang *et al.* avaliaram 158 crianças e observaram prevalência aumentada de sobrepeso e obesidade (29,1% vs 6,6% - prevalência estimada para a população geral chinesa).^[49] Neste estudo as crianças com apresentação combinada do TDAH (sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade) e aquelas que estavam no início da puberdade foram as que tiveram maior risco de obesidade.

Grandes estudos envolvendo crianças e adolescentes que participaram da "*National Survey of Children's Health 2003*" também evidenciaram aumento da prevalência de obesidade entre portadores de

TDAH. Na amostra de 66.707 indivíduos de 6 a 17 anos, a prevalência de TDAH foi de 8,6% e as crianças com TDAH, que não estavam recebendo tratamento medicamentoso, tiveram risco aumentado de obesidade: entre os meninos OR=1,42 (95% IC = 1,13-1,77) e entre as meninas OR=1,85 (95% IC = 1,26-2,73).^[50] Também com base nesta pesquisa, Chen *et al.* avaliaram 46.707 crianças e adolescentes de 10 a 17 anos e identificaram uma prevalência de obesidade em indivíduos com diagnóstico de TDAH de 18,9% (95% IC = 18,7%-19,0%), enquanto no grupo que não apresentava qualquer doença crônica a prevalência de obesidade foi de 12,2% (95% IC = 11,5%-13,0%).^[51]

Em um dos trabalhos mais recentes sobre esse assunto, 372 crianças e adolescentes holandeses (5 a 17 anos) com diagnóstico de TDAH combinado foram avaliados quanto às medidas antropométricas, capacidade de controle inibitório ("*stop-signal task*"), problemas motores ("*Developmental coordination disorder*"), comorbidades psiquiátricas, padrão e qualidade do sono e uso de metilfenidato. Os autores observaram que o grupo de crianças de 10 a 12 anos teve risco elevado para sobrepeso e obesidade (meninos OR=1,55 para sobrepeso e OR=1,39 para obesidade; meninas OR=1,87 para sobrepeso e OR=4,61 para obesidade). Não foi observada associação com scores de impulsividade, alteração do controle inibitório, problemas de coordenação motora, duração de sono e uso de metilfenidato com os níveis de IMC.^[52]

A Tabela 2 reúne os pontos chave dos principais artigos que tratam da prevalência de obesidade em indivíduos portadores de TDAH.

Tabela 2: Resumo dos principais artigos que tratam da prevalência de obesidade em indivíduos portadores de TDAH

Título	Autor	Ano	Resumo
Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays?	Spencer	1996	Estudo avaliou 124 meninos com TDAH e 109 controles (idade 6-17 anos) Indivíduos com TDAH apresentaram massa corporal maior do que o esperado para a idade, embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas entre o grupo com TDAH e o controle Indivíduos com TDAH sem tratamento tiveram um índice de massa corporal maior do que os em tratamento Limitações: não foi considerado o impacto de comorbidades e de farmacoterapia
Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment	Biederman	2003	Estudo avaliou 140 meninas com TDAH e 122 controles (idade 6-17 anos) O índice de peso corrigido para altura e idade foi maior que a média nos indivíduos com TDAH, mas não foi indicativo de sobrepeso ou obesidade Não foram observadas diferenças significativas entre as meninas com TDAH e as controles, bem como entre as sem tratamento e as em tratamento Limitações: não houve informação de dose, duração e interrupções no tratamento com estimulantes.
Overweight and obesity in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Holtkamp	2004	Estudo envolveu 97 meninos com TDAH internados ou em seguimento ambulatorial no "Child and Adolescent Psychiatric Departament" (média de idade = 10 anos) O IMC encontrado em indivíduos com TDAH foi significativamente maior do que os valores de referência para a população geral: 19,6% de sobrepeso (pIMC>90) e 7,2% de obesidade (pIMC>97) Limitação: Não foi utilizado grupo controle (comparação com dados da pop geral)
Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review	Curtin	2005	Estudo avaliou 98 crianças (idade: 3-18) com TDAH em uma clínica terciária de transtornos cognitivos, de comportamento e desenvolvimento 29% apresentaram IMC > p85 para a idade e 17,3% IMC > p95 para a idade Não houve diferença significativa quando os dados foram comparados com a população geral, entretanto, quando separados grupos de crianças tratadas e sem tratamento a prevalência de sobrepeso foi significativamente maior no grupo sem tratamento Limitações: não foi controlado para comorbidades e outras medicações que não metilfenidato
Long-term effects of extended-release mixed amphetamine salts treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on growth	Faraone	2005	Trabalho avaliou 568 crianças com TDAH envolvidos em um estudo de segurança do uso de derivados de anfetaminas (Idade: 6 a 12 anos) Os indivíduos do estudo tiveram IMC maior que a média (Média de Z-score do IMC = 0,41) Limitações: não levou em conta comorbidades e não há dados sobre a prevalência de obesidade e sobrepeso
Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review	Curtin	2005	Análise retrospectiva de prontuários de 140 pacientes de 3 a 18 anos de uma clínica terciária de tratamento de transtornos de comportamento e desenvolvimento. Os indivíduos com TDAH apresentaram prevalência de sobrepeso similar à população geral

Título	Autor	Ano	Resumo
Overweight and basal metabolic rate in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder	Hubel	2006	Estudo envolveu 39 meninos com TDAH e 30 controles extraídos da comunidade (idade: 8-14 anos) Os IMCs foram maiores nos indivíduos com TDAH em relação aos controles porém não foi observado aumento da proporção de obesidade e sobrepeso no grupo com TDAH em relação aos controles
Relationship of childhood behavior disorders to weight gain from childhood into adulthood	Anderson	2006	Estudo avaliou 655 indivíduos da população geral (menores de 16,6 anos) e observou que indivíduos com TDAH de todas as idades tiveram z-scores de IMC maiores Limitações: não levou em conta comorbidades, avaliação de TDAH foi feita sem informação de terceiros
Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD?	Spencer	2006	Autores avaliaram 178 crianças com TDAH recebendo tratamento com metilfenidato (idade: 6-13) Os indivíduos com TDAH apresentaram média de IMC um pouco acima da média: z-score=0,230 Limitações: não levou em conta comorbidades e não há dados sobre a prevalência de obesidade e sobrepeso
Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS	Swanson	2006	Trabalho envolveu 140 crianças com TDAH e identificou uma média de IMC encontrada correspondente ao percentil 86, ou seja, acima da média populacional Limitações: não levou em conta comorbidades e não há dados sobre a prevalência de obesidade e sobrepeso
Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China	Lan	2007	Trabalho envolveu 1429 estudantes extraídos da população geral (Idade: 13 a 17 anos) Os autores observaram que estudantes com maior tendência ao diagnóstico de TDAH tiveram maior risco de obesidade (1.4x comparado a indivíduos com baixo risco de TDAH) Limitações: não houve um diagnóstico formal de TDAH (a entrevista foi direcionada apenas ao estudante, não levando em conta informações de pais e professores), não houve controle para comorbidades
Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population	Pagoto	2009	Foram utilizados dados do "Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys". Participaram do estudo 6.735 americanos com idade de 18 a 44 anos e aplicados questionários sobre sintomas de TDAH na infância e na vida adulta. A prevalência de sobrepeso e obesidade foi maior entre os indivíduos com TDAH.
Prevalence of obesity among children with chronic conditions	Chen	2010	Estudo envolveu 46.707 crianças de 10 a 17 anos que participaram do "National Survey of Children's Health 2003" com o objetivo de avaliar a prevalência de obesidade entre indivíduos com doenças crônicas (TDAH, autismo, asma, dificuldade de aprendizagem, dificuldades visuais) A prevalência de obesidade entre os indivíduos com TDAH foi superior à prevalência observada nos indivíduos sem doenças crônicas (18,9% vs 12,2%)
Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: a population-based study	Fuemmeler	2011	Estudo populacional envolvendo 15.197 indivíduos que responderam ao "National Longitudinal Study of Adolescent Health", de 1995 a 2009. Indivíduos com sintomas de TDAH tiveram maior risco de obesidade quando comparados a indivíduos sem sintomas de TDAH. Limitações: não houve um diagnóstico formal de TDAH

Título	Autor	Ano	Resumo
Health behaviors and obesity among US children with attention deficit hyperactivity disorder by gender and medication use	Kim	2011	Trabalho envolveu 66.707 crianças e adolescentes de 6 a 17 anos que participaram do " <i>National Survey of Children's Health 2003</i> ". A prevalência de TDAH foi de 8,6% e as crianças com TDAH tiveram risco aumentado de obesidade. Em geral, os indivíduos com TDAH apresentaram menor envolvimento com atividades físicas e esportes, bem como com leitura.
Assessment of growth in pharmacological treatment-naïve Polish boys with attention-deficit/hyperactivity disorder	Hanć	2012	Estudo avaliou 135 meninos com TDAH (média de idade 11,67 anos). Os resultados mostraram uma tendência de os indivíduos portadores de TDAH terem peso e IMC acima da média das curvas antropométricas, o que sugere um maior risco de sobrepeso e obesidade neste grupo de pacientes.
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and obesity in US males and females, age 8–15 years: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004	Byrd	2013	Trabalho envolveu 3.050 indivíduos 8 a 15 anos captados da " <i>National Survey of Children's Health</i> " com o objetivo de avaliar se a associação entre TDAH e obesidade pode diferir em função do gênero e do uso de medicação. Meninos com TDAH que estavam sendo medicados tiveram um risco diminuído de obesidade quando comparados a meninos sem TDAH. Meninos com TDAH não medicados não tiveram risco de obesidade similar a meninos sem TDAH. Entre as meninas não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com TDAH (medicadas e não medicadas) e sem TDAH.
Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: a survey in Zhejiang Province, China.	Yang	2013	Estudo avaliou 158 crianças chinesas com diagnóstico de TDAH (média de idade de 9,2 anos). A prevalência de obesidade foi de 12% (vs 2,1% pop geral chinesa) e de sobrepeso de 17,1% (vs 4,5% pop geral chinesa). Maior risco de obesidade foi observado nas crianças com subtipo combinado e aquelas que estavam no início da puberdade.
ADHD is a risk factor for overweight and obesity in children.	Fliers	2013	Trabalho envolveu 372 crianças e adolescentes holandeses (5-17 anos) com TDAH combinado, com o objetivo de avaliar se sobrepeso/obesidade é mais comum em crianças/adolescentes com TDAH em comparação com controles populacionais (pareados para grupo étnico, idade, gênero e ano de realização das medidas). Os pacientes foram divididos em 3 grupos (5-9anos, 10-12 anos, 13-17 anos). Além das medidas antropométricas foram avaliados quanto ao controle inibitório ("stop-signal task"), problemas motores (Developmental coordination disorder), comorbidades psiquiátricas (Conner's indices), padrão e qualidade do sono e uso de metilfenidato. No grupo de meninos, TDAH parece ser um fator de risco para sobrepeso/obesidade. Em meninas, só foi observada associação na faixa etária de 10-12 anos. Não foi observada associação com scores de impulsividade, alteração do controle inibitório, problemas de coordenação motora, duração de sono e uso de metilfenidato com os níveis de IMC.
On the link between attention deficit/hyperactivity disorder and obesity: do comorbid oppositional defiant and conduct disorder matter?	Pauli-Pott	2014	Estudo envolve 257 crianças (6-12 anos) com diagnóstico de TDAH, TOD/TC ou comorbidade TDAH + TOD/TC e um grupo controle de 103 crianças com "adjustment disorder", com o objetivo de avaliar se TDAH e TOD/TC são, independentemente um de outro, associados com aumento de IMC e obesidade. Crianças com TOD/TC tiveram maior risco de obesidade, enquanto no grupo TDAH não houve diferença estatisticamente significativa.

Título	Autor	Ano	Resumo
Prevalence of obesity in attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a systematic review and meta-analysis	Cortese	2014	Artigo descreve o desenho de uma revisão sistemática / meta-análise que busca avaliar a prevalência de obesidade/sobrepeso em indivíduos com TDAH vs sem TDAH, que será desenvolvida - não traz nenhum resultado ainda

1.3.2. Estudos que avaliaram a prevalência de TDAH em indivíduos obesos

Se por um lado alguns trabalhos evidenciam um aumento da prevalência de obesidade entre indivíduos portadores de TDAH, por outro, estudos também vem demonstrando uma maior prevalência de TDAH entre indivíduos obesos.

O primeiro artigo nesta linha data de 2002. Alftas *et al* publicaram os resultados do estudo realizado em uma clínica bariátrica com uma população de 215 obesos, na qual encontrou uma prevalência de TDAH de 27,4%, número bastante superior à prevalência estimada na população geral^[53].

Posteriormente outros autores descreveram aumento da prevalência de TDAH entre adultos referidos à clínicas de obesidade ou em programação de cirurgia bariátrica.^[54-57]

Em relação à população pediátrica, também há estudos acerca desta associação. Agranat-Meged *et al.* avaliaram 26 pacientes (8-17 anos) internados para tratamento de obesidade mórbida e identificaram comorbidade com TDAH em 57,7% da amostra. ^[58] Outro trabalho,

envolvendo adolescentes obesos em seguimento em um ambulatório de endocrinologia, evidenciou prevalência significativamente maior de TDAH nestes adolescentes em relação a controles com peso normal (13,3% vs 3,3%)^[59]. Por outro lado, um estudo populacional conduzido por Rojo *et al.* não foi capaz de confirmar os achados dos trabalhos realizados com crianças e adolescentes obesos hospitalizados. Neste estudo, foram avaliados 35.403 indivíduos de 13 a 15 anos, dos quais 2.879 se enquadraram na faixa de obesidade e 78 na faixa de obesidade mórbida. Apesar de ter sido observado um pequeno aumento na prevalência de sintomas de TDAH entre os indivíduos com obesidade mórbida em relação aos dos demais estados nutricionais, esta diferença não foi estatisticamente significativa.^[60]

A Tabela 3 reúne os pontos chave dos demais artigos que tratam da prevalência de TDAH entre indivíduos obesos.

Tabela 3: Resumo dos principais artigos que tratam da prevalência de TDAH entre indivíduos obesos

Título	Autor	Ano	Resumo
Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment	Altfas	2002	Estudo avaliou 215 adultos obesos em tratamento em clínica bariátrica e identificou prevalência total de TDAH de 27,4%. Separando os indivíduos por classe de obesidade observou-se que a prevalência de TDAH foi maior entre os indivíduos com quadro mais grave de obesidade. Pacientes com TDAH apresentaram IMC significativamente maior do que os sem TDAH. Limitações: falta de grupo controle e não levou em conta comorbidades (apnéia obstrutiva do sono, depressão, ansiedade, etc)
Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories	Mustillo	2003	Estudo avaliou 991 jovens da população geral (idade 9-16 anos). O diagnóstico de TDAH não foi associado a maior prevalência de obesidade. Limitações: a avaliação foi feita com base em entrevista com os pais e a criança - não levou em conta dados da escola ou de outros ambientes
Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents?	Erermis	2004	Estudo avaliou 30 adolescentes obesos seguidos em um ambulatório de endocrinologia, 30 adolescentes obesos sem seguimento ambulatorial e 30 adolescentes com peso normal. A prevalência de TDAH foi significativamente maior no grupo de obesos em seguimento ambulatorial: 13,3% x 3,3%. Limitações: amostra pequena, entrevista não estruturada para o diagnóstico de TDAH, IMC era significativamente menor nos obesos que não estavam em seguimento ambulatorial
Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children	Agranat-Meged	2005	Estudo avaliou 26 crianças (idade 8-17 anos) internadas para tratamento de obesidade mórbida. A prevalência de TDAH observada na amostra foi de 57,7% (vs 10% na população geral da mesma faixa etária). A prevalência foi particularmente elevada em meninos (76,9% vs 38,5% das meninas). Limitações: falta de grupo controle (comparação com a pop geral) e amostra pequena
Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in severely obese women	Fleming	2005	Estudo avaliou 75 mulheres obesas (média de idade = 40,4 / IMC > 35) referidas a uma clínica de obesidade. 26,6% das pacientes foram classificadas como prováveis casos de TDAH (vs 3-5% de prevalência estimada em adultos da população geral). Limitações: foram utilizadas escalas de sintomas de TDAH na infância (WURS) e escalas para adultos (CAARS) mas não foi feito um diagnóstico formal de TDAH / Não usou grupo controle
Attention and executive functions in patients with severe obesity. A controlled study using the Attention Network Test	Beutel	2006	O trabalho comparou atenção e temperamento em 41 pacientes gravemente obesos com comorbidades psiquiátricas e 45 controles. Os pacientes obesos apresentaram atenção executiva diminuída, mais controle de esforço ("effortful control"), e maior afetividade negativa ("higher negative affectivity") quando comparados aos controles. Os autores sugerem que as redes de atenção estejam relacionadas com mecanismos cognitivos de auto-regulação, o que pode trazer perspectivas para a compreensão de transtornos psiquiátricos

Título	Autor	Ano	Resumo
Comorbidity between obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: population study with 13-15-year-olds	Rojo	2006	Estudo envolveu 35.403 indivíduos de 13 a 15 anos, provenientes de 486 escolas com o objetivo de avaliar se crianças obesas (da comunidade) tem maior risco de TDAH em relação a crianças com peso normal. Observou-se um aumento pequeno nos sintomas de TDAH entre os indivíduos com obesidade mórbida em relação aos outros estados nutricionais, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.
A psycho-genetic study of associations between the symptoms of binge eating disorder and those of attention deficit (hyperactivity) disorder	Davis	2008	O estudo avaliou 60 pacientes com <i>Binge eating disorder</i> (BED), 60 obesos sem BED e 60 indivíduos com peso normal. Os pacientes foram avaliados quanto a sintomas de TDAH na infância e na vida adulta e foi realizada genotipagem do gene DRD3 (gene foi relacionado com sintomas de impulsividade e abuso de drogas), com o objetivo de analisar se sintomas de TDAH são mais importantes em obesos com BED, em comparação com obesos sem BED. Os resultados indicaram um papel do receptor DRD3 na manifestação de sintomas de hiperatividade e impulsividade. Observou-se sintomas de TDAH mais importantes em pacientes obesos (com ou sem BED) em comparação com os controles de peso normal.
Binge eating and temperament in morbidly obese prebariatric surgery patients	Müller	2011	Estudo envolveu 90 indivíduos adultos obesos com o objetivo de investigar a relação entre a compulsão alimentar e as variáveis de temperamento. Não houve diferenças significativas na prevalência de TDAH entre indivíduos que apresentavam e os que não apresentavam comportamento de compulsão alimentar.
Attention-deficit/hyperactivity disorder in a prebariatric surgery sample	Gruss	2012	Estudo avaliou 116 adultos em programação de cirurgia bariátrica. 12,1% dos indivíduos avaliados tiveram triagem positiva para TDAH. Limitações: falta de grupo controle.
Screening of adult ADHD among patients presenting for bariatric surgery.	Alfonsson	2012	Estudo envolveu 187 pacientes candidatos a cirurgia bariátrica, que foram avaliados para sintomas de ansiedade, depressão, TDAH, e transtornos alimentares. 10% dos pacientes tiveram triagem positiva para TDAH (vs 4% da população geral) e os sintomas de TDAH foram significativamente correlacionados com ansiedade, depressão e transtornos alimentares.
ADHD Rate in Obese Women With Binge Eating and Bulimic Behaviors From a Weight-Loss Clinic.	Nazar	2012	Estudo avaliou 155 mulheres adultas obesas e observou uma prevalência de TDAH encontrada de 28,3%. A presença de TDAH foi significativamente relacionada com episódios mais graves de BED, comportamento bulímico e sintomas depressivos.

1.3.3. Estudos que avaliaram conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade

Alguns autores avaliaram conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade através de estudos populacionais e, contando com amostras amplas, apresentaram resultados bastante significativos. Um exemplo é o estudo de Koshy *et al.*, de 2011, no qual foram avaliados 1.074 escolares de 5 a 11 anos e observou-se que a prevalência de TDAH foi quase cinco vezes maior em crianças com obesidade (OR=4,80, 95% CI = 2,2-10,4)^[61]. Outro exemplo é o trabalho conduzido por Erhart *et al.*, envolvendo 2.863 indivíduos de 11 a 17 anos. A análise por regressão logística controlada mostrou que as crianças com sobrepeso/obesidade tiveram o dobro de chance de ter o diagnóstico de TDAH (OR=2,0), assim como as crianças com TDAH apresentaram um OR=1,9 de apresentar sobrepeso/obesidade em relação as crianças com peso normal.^[62] Em artigo publicado em 2013, Cortese *et al.* trazem os resultados de um estudo envolvendo 34.653 adultos integrantes do programa "*National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions*", no qual evidenciaram que mulheres com histórico de TDAH ao longo da vida tiveram taxas de obesidade maiores em relação à mulheres sem TDAH (OR=1,41 - 95% IC=1,05-1,89). Nos homens as taxas de obesidade não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.^[63]

Além de trabalhos envolvendo a população dos EUA, dois estudos populacionais envolvendo a população alemã foram publicados. O primeiro deles incluiu 1.633 adultos (18 a 64 anos) que foram investigados

retrospectivamente quanto à presença de sintomas de TDAH na infância e avaliados quanto a sintomas atuais, através de questionários de triagem de TDAH voltados para a população adulta. A prevalência de TDAH em indivíduos obesos foi de 9,7%, (vs 3,8% dos sobrepesos e 4,3% dos indivíduos com peso normal/abaixo do peso). A prevalência de obesidade foi de 22,1% entre adultos com TDAH e de 10,2% entre os indivíduos sem TDAH ^[64]. O outro estudo avaliou 11.159 crianças e adolescentes alemães de 6 a 17 anos. Inicialmente o diagnóstico de TDAH foi associado a maior risco de sobrepeso/obesidade. Entretanto, depois que foi realizado o ajuste para as variáveis de confusão, esta associação se manteve apenas no grupo de meninas adolescentes. Os autores sugerem que a associação entre TDAH e obesidade pode sofrer influência de variáveis de confusão, como condição socioeconômica, IMC dos pais e tabagismo dos progenitores ^[65].

A Tabela 4 reúne os pontos chave dos artigos que avaliaram conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade.

Tabela 4: Resumo dos principais artigos que avaliaram conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade

Título	Autor	Ano	Resumo
Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample	Waring	2008	Estudo envolveu 62.887 crianças e adolescentes de 5 a 17 anos que participaram da "National Survey of Children's Health" entre 2003 e 2004. A análise após ajustes evidenciou que os indivíduos com TDAH que não estavam recebendo tratamento medicamentoso tiveram uma chance 50% maior de estar acima do peso ($pIMC > 95$). Por outro lado, as crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH que estavam recebendo tratamento medicamentoso apresentaram 1,6 vezes mais chance de estar abaixo do peso ($pIMC < 5$), quando comparados aos indivíduos sem o diagnóstico de TDAH
Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample	de Zwaan	2011	Estudo envolveu 1.633 alemães adultos (idade de 18 a 64 anos), avaliados retrospectivamente quanto a sintomas de TDAH na infância e na vida adulta e quanto ao estado nutricional A prevalência de TDAH em indivíduos obesos foi de 9,7%, comparada a 3,8% dos sobrepesos e 4,3% dos indivíduos com peso normal/abaixo do peso. A prevalência de obesidade foi de 22,1% entre adultos com TDAH e 10,2% em indivíduos sem TDAH. A ocorrência de TDAH em adultos foi significativamente associada a maior risco de obesidade (mas não de sobrepeso).
Childhood obesity and parental smoking as risk factors for childhood ADHD in Liverpool children	Koshy	2011	Trabalho avaliou 1.074 escolares de 5 a 11 anos e identificou prevalência de obesidade de 14,9% e de TDAH de 3,4% A prevalência de TDAH foi cinco vezes maior em crianças com obesidade
Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents	Erhart	2012	Estudo se baseou em entrevista com pais de 2.863 crianças de 11 a 17 anos A prevalência de TDAH foi significativamente maior entre os indivíduos com sobrepeso/obesidade (7%) em relação aos de peso normal (3,5%) e os abaixo do peso (4,9%). A análise por regressão logística controlada mostrou que as crianças com sobrepeso/obesidade tiveram o dobro de chance de ter o diagnóstico de TDAH, assim como as crianças com TDAH apresentaram um risco elevado de apresentar sobrepeso/obesidade em relação as crianças com peso normal.
Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables.	van Egmond-Fröhlich	2012	Os autores avaliaram 11.159 crianças e adolescentes alemães de 6 a 17 anos Inicialmente o diagnóstico de TDAH foi associado a maior risco de sobrepeso/obesidade. Entretanto, depois que foi realizado o ajuste para as variáveis de confusão esta associação se manteve apenas no grupo de meninas adolescentes O trabalho sugere que a associação entre TDAH e obesidade pode sofrer influência de variáveis de confusão, como condição socio-econômica, IMC dos pais e tabagismo entre os pais
Adult attention-deficit hyperactivity disorder and obesity: epidemiological study.	Cortese	2013	Trabalho envolveu 34.653 adultos integrantes do programa "National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions" Mulheres com histórico de TDAH ao longo da vida tiveram taxas de obesidade maiores em relação à mulheres sem TDAH. Nos homens as taxas de obesidade não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

1.4. Mecanismos sugeridos para explicar a associação entre TDAH e obesidade

Uma vez observada a provável associação entre TDAH e obesidade começaram a surgir diversos trabalhos procurando estabelecer os possíveis mecanismos que pudessem explicar esta relação.

Uma das linhas sugere que a obesidade, ou fatores associados a ela, poderia levar ao desenvolvimento de sintomas de TDAH. Por outro lado, há um grupo de pesquisadores que defende a hipótese de que o TDAH é que favorece o desenvolvimento da obesidade. Por fim, há autores que defendem que a interação entre as afeções seja mediada por mecanismos fisiopatológicos comuns.

1.4.1. Obesidade levando ao TDAH

Alguns autores sugerem que a associação entre TDAH e obesidade seja mediada pelo fato de que grande parte dos indivíduos com obesidade grave apresenta distúrbios do sono, principalmente apnéia obstrutiva. É possível que a fragmentação do sono e a hipoxemia causadas por apnéias e hipopnéias contribua para sonolência diurna, o que poderia justificar os sintomas de desatenção compatíveis com TDAH^[66,67]. Ainda nesta linha, Weinberg e Brumback propuseram a "*hypoarousal theory*" que sugere que os indivíduos com TDAH tem maior "sonolência excessiva diurna" em

relação aos controles e manifestam hiperatividade e impulsividade como uma estratégia de se manter acordados e alertas, no intuito de contrapor esta tendência a "cair no sono"^[68]. Ilustrando essa hipótese, Cortese *et al.* avaliaram 70 crianças e adolescentes obesos (10 a 16 anos) e identificaram que a presença de "sonolência excessiva diurna" foi significativamente associada com sintomas de TDAH nesta amostra.^[69]

Em um estudo de coorte prospectivo publicado em 2005, Chervin *et al.* acompanharam 229 crianças (2 a 13 anos) recrutadas em clínicas pediátricas. Inicialmente os pais preencheram questionários para avaliar a presença de distúrbios do sono (*Pediatric Sleep Questionnaire*) e, após 4 anos de *follow-up*, as crianças foram avaliadas quanto a presença de sintomas de TDAH (através da *Conners' Parent Rating Scale*). O estudo mostrou que a presença de ronco e distúrbios do sono foram um importante preditor para o surgimento futuro (ou exacerbação) de comportamento hiperativo.^[70]

Com outro enfoque, mas ainda na linha de justificar os sintomas de TDAH a partir da obesidade, há cientistas que propõe que o mediador desta associação seja o consumo excessivo crônico de açúcar. A hipótese central neste caso, é de que o consumo excessivo de açúcar resultaria em um aumento da liberação de dopamina, que a médio/longo prazo (semanas a meses) poderia promover uma redução no número de receptores D2 no sistema mesolímbico, o que favoreceria o surgimento dos sintomas de TDAH^[71].

A Tabela 5 reúne os pontos chave dos artigos que sugerem que a obesidade possa levar ao TDAH.

Tabela 5: Resumo dos principais artigos que sugerem que a obesidade possa levar ao TDAH.

Título	Autor	Ano	Resumo
Obesity and obstructive sleep apnea	Gami	2003	Os autores sugerem que a fragmentação do sono e a hipoxemia causadas por apnéias e hipopnéias contribua para sonolência diurna e sintomas de TDAH. Sendo assim, é possível que a obesidade leve ao TDAH, via distúrbios do sono, pelo menos em um sub-grupo de pacientes.
Snoring predicts hyperactivity four years later	Chervin	2005	Pais de 229 crianças de 2 a 13 anos recrutadas em clínicas pediátricas, preencheram questionários a respeito de distúrbios do sono e, após 4 anos de follow-up, questionários sobre sintomas de hiperatividade. O estudo mostrou que a presença de ronco e outros distúrbios do sono são um fator de risco para a ocorrência futura (ou exacerbação) de comportamento hiperativo
Impulsivity in women with eating disorders: Problem of response inhibition, planning or attention?	Rosval	2006	Autores avaliaram 121 mulheres com distúrbios alimentares (bulimia nervosa e anorexia nervosa) e 61 controles e sugerem que a impulsividade associada aos distúrbios alimentares contribua ou se manifeste como sintomas subjetivos de TDAH nestes pacientes. Pelo fato de apresentarem um comportamento alimentar anormal, os indivíduos frequentemente interrompem suas atividades para comer, o que pode mimetizar sintomas característicos de TDAH, como desorganização, desatenção e inquietação.
Parent reports of sleep/alertness problems and ADHD symptoms in a sample of obese adolescents	Cortese	2007	Os autores avaliaram 70 crianças/adolescentes obesos (10 a 16 anos) com o objetivo de avaliar se indivíduos obesos com transtornos de sono tem maior risco de TDAH A presença de sonolência diurna excessiva foi significativamente associada com a presença de sintomas de TDAH
Does excessive daytime sleepiness contribute to explaining the association between obesity and ADHD symptoms?	Cortese	2008	O trabalho sugere que a "sonolência excessiva diurna" pode justificar a associação entre TDAH e Obesidade. Alguns estudos sugerem que comportamentos observados no TDAH estão associados com "sonolência excessiva diurna". Por outro lado, sabe-se que indivíduos obesos sofrem mais de "sonolência excessiva diurna" independentemente de serem portadores de distúrbios do sono. Com base nisso, o trabalho sugere que as altas prevalências de "sonolência excessiva diurna" entre indivíduos obesos possam contribuir para explicar a associação entre TDAH e Obesidade. O autor também sugere que o BDNF (<i>brain derived neurotrophic factor</i>), importante para o crescimento e a diferenciação neuronal, bem como na conectividade sináptica, possa ter um papel significativo na associação entre TDAH e obesidade. O BDNF tem papel importante na promoção do sono e na regulação do peso. Dessa forma, uma disfunção em sua atividade poderia levar à obesidade e a sonolência excessiva e consequentemente aos sintomas de TDAH, segundo a " <i>hypoarousal theory</i> "

Título	Autor	Ano	Resumo
Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption?	Johnson	2011	O artigo sugere que o excesso de ingestão de açúcar pode ter um papel fundamental no TDAH. A hipótese central é de os efeitos crônicos do excesso de ingestão de açúcar poderia levar a alterações na sinalização de dopamina no sistema mesolímbico, podendo contribuir para os sintomas de TDAH.

1.4.2. TDAH levando à obesidade

Os autores que defendem esta linha de raciocínio acreditam alguns sintomas do TDAH, principalmente a impulsividade, estão correlacionados com comportamento alimentar anormal, incluindo "*binge eating*", "alimentação emocionalmente-induzida", acordar à noite para comer e comer "escondido", o que levaria a um consumo excessivo de alimentos e, conseqüentemente, à obesidade.^[72-75] Nesta mesma linha, há trabalhos que evidenciam uma associação entre sintomas de TDAH e comportamento bulímico, como o estudo de Surman *et al.*, que identificou maior prevalência de bulimia nervosa entre mulheres portadoras de TDAH, quando comparadas a mulheres sem a afecção.^[76,77]

Além disso, deficiência no controle inibitório, típica de pacientes portadores de TDAH, poderia levar à falta de planejamento e dificuldade de monitorizar o próprio comportamento, promovendo um consumo alimentar aumentado, mesmo que o indivíduo não esteja com fome. Por outro lado, a aversão à demora pode favorecer o consumo de alimentos mais calóricos, do tipo "*fast food*" em detrimento de alimentos mais saudáveis preparados em casa.^[78,79]

Outro aspecto levantado pelos autores desta linha, é que a deficiência nas funções executivas, fundamentais para atividades que exigem organização e planejamento e que tipicamente estão prejudicadas em indivíduos portadores de TDAH, possa dificultar um padrão regular de dieta, favorecer comportamentos alimentares anormais, ocasionar baixa percepção dos sinais de saciedade e colaborar para o insucesso na adesão à dietas e atividades físicas regulares. Diversos autores demonstraram comprometimento das funções executivas em pacientes obesos. [80-83]

Há ainda a hipótese de que, considerando que os indivíduos com TDAH têm maior dificuldade em lidar com determinadas emoções e estão frequentemente expostos a situações de frustração, comer em excesso poderia ser um mecanismo de fuga. [78,79,84,85]

Com o intuito de explorar melhor a causalidade entre TDAH e obesidade, recentemente foram publicados 2 estudos de coortes longitudinais prospectivas que acompanharam indivíduos com diagnóstico de TDAH na infância. O primeiro deles acompanhou 207 homens inicialmente avaliados entre 6 e 12 anos de idade (média 8,3 anos) e que foram submetidos a entrevistas posteriores ao longo de 33 anos. O estudo evidenciou que os indivíduos com diagnóstico de TDAH na infância tiveram uma prevalência de obesidade aos 41 anos significativamente maior que os controles sem TDAH (41,4% vs 21,6% - $p=0,001$)^[86]. O outro trabalho envolveu 8.954 crianças participantes da "*Northern Finland Birth Cohort* (NFBC)" nascidas entre 1985 e 1986. Esses indivíduos foram avaliados aos 7-8 anos, através de dados obtidos a partir de questionários preenchidos por

pais e professores, reportando sintomas de TDAH, transtorno de conduta, IMC (a partir de dados fornecidos pelos pais) e atividade física.

Aos 16 anos os participantes foram novamente avaliados quanto a sintomas de TDAH, atividade física, "*binge eating*" e foram examinados para avaliação de IMC e relação cintura-quadril. Houve associação estatisticamente significativa entre TDAH aos 8 anos e obesidade aos 16 anos, porém não entre obesidade aos 8 anos e TDAH aos 16 anos, o que sugere uma possível causalidade do TDAH levando à obesidade.^[86]

A Tabela 6 reúne os pontos chave dos artigos que sugerem que o TDAH pode levar à obesidade.

Tabela 6: Resumo dos principais artigos que sugerem que o TDAH pode levar à obesidade

Título	Autor	Ano	Resumo
Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a case report	Schweickert	1997	Relato de caso que descreve o benefício do uso de metilfenidato no componente de " <i>binge eating</i> " em paciente com bulimia nervosa com comorbidade do TDAH Os autores sugerem que a compulsão alimentar pode ser um mecanismo compensatório para ajudar o indivíduo a lidar com as frustrações do dia-a-dia associadas a desatenção e as dificuldades de organização
Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment	Altfas	2002	Estudo envolveu 215 adultos obesos em tratamento em clínica bariátrica Observou-se uma prevalência mais alta de TDAH entre indivíduos obesos, principalmente quando considerados os indivíduos com IMC $\geq$ 40. Os indivíduos com os dois diagnósticos apresentaram pior resposta no tratamento da obesidade.
Comorbid eating disorders in a Brazilian attention-deficit/hyperactivity disorder adult clinical sample	Mattos	2004	Autores avaliaram 86 adultos com diagnóstico de TDAH pelo DSM IV Nove pacientes com TDAH (10,4%) apresentaram comorbidade com transtornos alimentares e " <i>binge eating disorder (BED)</i> " foi o diagnóstico mais comum (8,13% x 2,6% da população geral), o que sugere que pacientes com TDAH podem ter maior prevalência de BED.

Título	Autor	Ano	Resumo
Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder	Levitan	2004	Estudo envolveu 108 mulheres adultas (20–65 anos) com diagnóstico de depressão maior com padrão sazonal. Indivíduos com o alelo 7R do receptor de dopamina DRD4 (que confere menor afinidade a dopamina), referiram mais sintomas de desatenção e disforia na infância, bem como maior IMC máximo ao longo da vida. Os autores sugerem que por conta da falta de atenção e das dificuldades de organização os indivíduos com TDAH tem maior dificuldade em iniciar atividades, o que contribui para um menor gasto calórico e consequentemente maior ganho de peso.
Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach	Davis	2006	Trabalho envolveu 110 mulheres saudáveis. Os autores sugerem que mecanismos como deficiência no controle inibitório, aversão à demora, desatenção e deficiência nas funções executivas possam dificultar um padrão regular de dieta, favorecendo comportamentos alimentares anormais, o que leva a um maior risco de sobrepeso/obesidade.
Associations between attention deficit/hyperactivity disorder and bulimia nervosa: analysis of 4 case-control studies	Surman	2006	Estudo comparou a presença de sintomas de bulimia nervosa em indivíduos com e sem TDAH (adultos e crianças). Foram observadas taxas significativamente maiores de bulimia nervosa em mulheres com TDAH vs sem TDAH (resultados não observados em homens e crianças).
Association between symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents	Cortese	2007	Os autores avaliaram 99 adolescentes obesos (12 a 17 anos) e observaram que sintomas de TDAH foram significativamente associados com comportamento bulímico. Sugerem que a associação de TDAH com comportamento bulímico seja mediada por impulsividade e desatenção.
Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults	Gunstad	2007	Trabalho envolveu 408 indivíduos saudáveis (20-82 anos). Após controle para possíveis variáveis de confusão observou-se que indivíduos obesos (IMC > 25) tiveram piores respostas nos testes de função executiva quando comparados a indivíduos com peso normal (IMC 18.5-24.9).
Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder, overeating, and body mass index in men	Strimas	2008	Trabalho envolveu 145 homens e demonstrou que a presença de sintomas de TDAH está positivamente associada a comer em excesso e consequentemente a um maior IMC.

Título	Autor	Ano	Resumo
Co-occurring weight problems among children with attention deficit/hyperactivity disorder: the role of executive functioning	Graziano	2012	<p>Estudo envolveu 80 crianças (média de idade 10 anos e 9 meses), com diagnóstico de TDAH pelo DSM-IV, confirmado por avaliação clínica</p> <p>As crianças com TDAH que tiveram pior desempenho nos testes neuropsicológicos apresentaram maiores Z-scores de IMC e maior tendência a estarem classificadas como sobrepeso/obesidade. Além disso, as crianças com diagnóstico de TDAH em uso de medicações estimulantes apresentaram Z-score de IMC significativamente menor em relação às crianças que não estavam usando medicações ou em uso de medicações não estimulantes</p> <p>Os dados mostram que a função executiva está mais comprometida em crianças com TDAH que também apresentam sobrepeso/obesidade em relação aos indivíduos com TDAH sem comprometimento do peso, o que demonstra a importância da auto-regulação como um provável "link" entre TDAH e obesidade na infância.</p>
Attention deficit hyperactivity disorder increases the risk of having abnormal eating behaviours in obese adults	Docet	2012	<p>Os autores avaliaram 51 pacientes obesos com TDAH e 179 controles (obesos sem TDAH) com o objetivo de avaliar se há diferenças no comportamento alimentar de pacientes obesos com e sem TDAH.</p> <p>Foi observada maior prevalência de comportamento alimentar anormal entre pacientes obesos com TDAH. Os resultados sugerem que o TDAH possa ser um fator que contribui para a obesidade e dificulta o tratamento destes pacientes</p>
Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study.	Cortese	2013	<p>Trabalho envolveu 207 homens brancos com diagnóstico de TDAH na infância (idade de início de seguimento = 6-12 anos), entrevistados posteriormente aos 18a, 25a e 41 anos (total 33 anos de follow-up), com o objetivo de comparar níveis de IMC e obesidade em homens com e sem antecedente de TDAH na infância</p> <p>Homens com antecedente de TDAH na infância tiveram níveis de IMC e taxa de obesidade significativamente maiores</p> <p>Não houve diferença entre homens que remiram TDAH ou que persistiram com sintomas na vida adulta.</p> <p>Os resultados sugerem que meninos brancos com TDAH tem um risco significativamente elevado de obesidade na vida adulta.</p>
Attention-deficit/hyperactivity disorder and impairment in executive functions: a barrier to weight loss in individuals with obesity?	Cortese	2013	<p>O artigo discute se a presença de TDAH e/ou déficits em funções executivas poderiam dificultar a perda de peso em indivíduos obesos.</p> <p>Evidências preliminares sugerem que comorbidade com TDAH e/ou déficits em funções executivas são uma barreira para se obter sucesso na perda de peso para indivíduos obesos. Se estes dados se confirmarem, <i>screening</i> e manejo adequado da comorbidade (TDAH e/ou déficits em funções executivas) em indivíduos obesos pode ter um papel importante no tratamento da obesidade.</p>
Adult attention-deficit hyperactivity disorder and obesity: epidemiological study.	Cortese	2013	<p>Trabalho envolveu 34.653 adultos integrantes do programa "National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions".</p> <p>Mulheres com histórico de TDAH ao longo da vida tiveram taxas de obesidade maiores em relação às mulheres sem TDAH. Nos homens as taxas de obesidade não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.</p>

Título	Autor	Ano	Resumo
Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder on binge eating behaviors and psychiatric comorbidity profile of obese women.	Nazar	2014	Estudo envolveu 171 mulheres adultas (18-59 anos) avaliadas em uma clínica especializada em obesidade e transtornos alimentares com o objetivo de avaliar o impacto do TDAH na psicopatologia de pacientes obesos . Pacientes obesas com TDAH tiveram maior prevalência de comorbidades psiquiátricas, especialmente abuso de substâncias, e escores mais altos em escalas de psicopatologia. O preditor mais significativo de " <i>binge eating</i> " foi a presença de sintomas depressivos, seguido de sintomas de desatenção e impulsividade.
Childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence.	Khalife	2014	Estudo envolveu 8.954 crianças participantes da " <i>Northern Finland Birth Cohort (NFBC)</i> " Sem história de tratamento prévio para TDAH com o objetivo de investigar a associação e a causalidade entre TDAH e obesidade Houve associação estatisticamente significativa entre TDAH aos 8 anos e obesidade aos 16 anos, porém não entre obesidade aos 8 anos e TDAH aos 16 anos, o que sugere causalidade do TDAH levando à obesidade.

1.4.3. Mecanismos fisiopatológicos comuns levando ao TDAH e à obesidade

Um terceiro grupo de cientistas acredita que a associação entre TDAH e obesidade seja mediada por mecanismos fisiopatológicos comuns. Alguns autores sugerem que as duas afecções poderiam representar diferentes facetas de uma síndrome mais ampla, desencadeada por aspectos associados ao estilo de vida moderno.^[88,89]

Por outro lado, um dos mecanismos mais promissores para explicar esta associação é o chamado "circuito de recompensa". As "vias de recompensa" são fundamentais para a sobrevivência, pois possibilitam o prazer em atividades como alimentação e reprodução, as chamadas "recompensas naturais", através da liberação de neurotransmissores (principalmente dopamina) no núcleo *acumbens* e nos lobos frontais. Entretanto, esta mesma liberação de dopamina com sensações prazerosas

pode ser produzida por "recompensas não-naturais", tais como álcool, drogas, por atividades compulsivas (como jogos) e por comportamentos de risco de maneira geral. Alguns autores sugerem que indivíduos que apresentam uma deficiência na "ação natural" dos neurotransmissores envolvidos nestas vias podem desenvolver a chamada "Síndrome de Deficiência de Recompensa", na qual estão mais susceptíveis ao abuso das "recompensas não-naturais"^[11].

Conforme discutido anteriormente, a diminuição da ação dopaminérgica cerebral também tem um papel central na fisiopatologia do TDAH, o que faz com que estes indivíduos apresentem uma maior predisposição de desenvolver a "Síndrome de Deficiência de Recompensa". À semelhança do que ocorre com o abuso de álcool e drogas, o consumo de alimentos com alto teor calórico também ativa de maneira bastante eficaz as vias dopaminérgicas. Sendo assim, alguns autores sugerem que o ato de comer em excesso possa ser uma forma de "automedicação" para os pacientes portadores de TDAH, visando compensar, ao menos temporariamente, o déficit de dopamina. ^[75,78,90,91]

Os estudos envolvendo marcadores genéticos fortalecem ainda mais esta hipótese de que a ação inadequada da dopamina possa mediar a associação entre TDAH e obesidade.^[92,93] Entre os candidatos, emergem com destaque os genes que codificam os receptores de dopamina, principalmente DRD2 e DRD4. Há diversos trabalhos demonstrando que disfunções nestes receptores estão associadas tanto ao TDAH quanto à obesidade. ^[94-99] Em artigo publicado no Lancet em 2001, Wang *et al.*

mostraram que num grupo de indivíduos com IMC ≥ 40 a disponibilidade de receptores DRD2 de dopamina no *striatum* era inversamente proporcional ao IMC dos mesmos.^[100] Em outro trabalho, Levitan *et al.*^[101] demonstraram que indivíduos portadores de alelo 7R do receptor DRD4 de dopamina, um polimorfismo que torna o receptor menos eficaz, apresentam maior prevalência de sintomas de déficit de atenção durante a infância e também maior IMC na vida adulta quando comparados a indivíduos que não apresentam tal alelo.

Ainda no campo dos estudos envolvendo marcadores genéticos, outros genes também estão sendo estudados. Albayrak *et al.* realizaram um trabalho baseado em uma meta-análise de "*genome-wide association studies* (GWAS)" que revelou 32 *loci* gênicos significativamente associados com IMC elevado. Eles avaliaram 495 crianças e adolescentes com TDAH e 1300 controles e identificaram que 2 dos 32 alelos associados a risco aumentado de obesidade também estariam associados a risco aumentado de TDAH, sugerindo que possa haver uma sobreposição na predisposição poligênica entre TDAH e obesidade.^[102] Outro trabalho, conduzido por Choudhry *et al.*, mostrou que o gene FTO ("*fat mass and obesity gene*"), fortemente associado com predisposição à obesidade, também pode estar relacionado a um risco elevado de TDAH.^[103,104] Neste mesmo sentido, Agranat-Meged *et al.*, avaliaram uma família de indivíduos com obesidade secundária à mutação gênica MC4R/C271R, que altera mecanismos de saciedade, e identificaram que a prevalência de TDAH foi significativamente maior nos indivíduos homozigotos para a mutação quando comparados ao

restante da família.^[105] Por fim, há um conjunto de artigos sugerindo que disfunções no BDNF (*Brain Derived Neurotropic Factor*), importante na regulação da neurogênese e plasticidade sináptica, poderiam estar por trás da associação entre TDAH e Obesidade.^[106-109]

A Tabela 7 reúne os pontos chave dos artigos sugerem que TDAH e obesidade possam ser decorrentes de mecanismos fisiopatológicos comuns.

Tabela 7: Resumo dos principais artigos que sugerem que TDAH e obesidade possam ser decorrentes de mecanismos fisiopatológicos comuns

Título	Autor	Ano	Resumo
D4 dopamine receptor gene exon III polymorphism and obesity risk	Poston	1998	Estudo envolveu 115 indivíduos obesos e foi observado um aumento significativo na frequência do alelo longo DRD4 em indivíduos com obesidade mórbida (IMC > 40), o que sugere que este gene possa ter um papel importante para que indivíduos tenham maior susceptibilidade a desenvolver obesidade
Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities	Lyons	1999	Os autores utilizaram ratos heterozigotos para o gene BDNF (+/-) e observaram que os animais apresentaram comportamento agressivo, hiperfagia e maior ganho de peso em relação aos homozigotos (+/+). Eles acreditam que esses comportamentos estão correlacionados com uma disfunção da ação serotoninérgica em sistema nervoso central
BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice	Kernie	2000	Os autores silenciaram um dos genes BDNF em ratos, reduzindo a ação do mesmo no organismo, e observaram que estes animais apresentaram anormalidades relacionadas ao comportamento alimentar e à atividade locomotora
Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders	Comings	2000	Os autores propõe que defeitos em várias combinações de genes para neurotransmissores associados às vias de recompensa (como dopamina, serotonina, noradrenalina, receptores GABA, opiáceos e canabíoides) podem resultar em uma "Síndrome de Deficiência de Recompensa" (RDS), na qual os indivíduos estão susceptíveis a maiores riscos de abuso das "recompensas não-naturais". Um dos genes candidatos a desencadear a RDS é o gene para o receptor D2 de dopamina, que está associada a alcoolismo, abuso de drogas, tabagismo, obesidade, jogo compulsivo, e vários traços de personalidade.
Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene (DRD4) with schizophrenia and personality traits	Mitsuyasu	2001	Autores estudaram a associação de um polimorfismo no gene DRD4 e traços de personalidade em 173 indivíduos japoneses e identificaram associação significativa com "dependência de recompensa"

Título	Autor	Ano	Resumo
Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in postnatal brain leads to obesity and hyperactivity	Rios	2001	Os autores criaram uma mutação que eliminou a ação do BDNF e observaram sinais de ansiedade e hiperatividade, além de aumento do peso, do crescimento e dos níveis de leptina, insulina, glicose e colesterol Os resultados sugerem que uma possível disjunção na ação do BDNF poderia estar por trás da associação entre obesidade e hiperatividade
D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes	Noble	2003	O autor levanta a hipótese de que o gene DRD2 está envolvido com diversos transtornos psiquiátricos, podendo ter influência em mecanismos de recompensa Aponta o gene como um possível alvo para futuras terapias com foco farmacogenômico
Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females	Tsai	2004	Trabalho envolveu 120 mulheres chinesas saudáveis e analisou associações entre polimorfismos de 2 genes (COMT e DRD4) e traços de personalidade. Os resultados das análises evidenciaram associação significativa entre polimorfismo no gene COMT e perfil de "busca por novidades" e "dependência de recompensa", mas não foram observadas associações entre traços de personalidades e diferentes genótipos do gene DRD4
Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder	Levitan	2004	O trabalho envolveu 108 mulheres (20–65 anos) com diagnóstico de depressão maior pelo DSM IV com padrão sazonal Os autores sugerem que TDAH na infância e a obesidade do adulto podem ser expressões de um mecanismo biológico comum, associado a presença do alelo 7R do receptor DRD4 da dopamina, que poderia levar a diminuição da atividade dopaminérgica em áreas pré-frontais e circuitos cerebrais envolvidos com mecanismos de recompensa
Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004	Bobb	2005	Os autores revisaram estudos de 1991 a 2004 que avaliaram possíveis genes relacionados com predisposição ao TDAH Encontraram evidências de associação do TDAH com 4 genes: receptores de dopamina D4 e D5 e transportadores de dopamina e serotonina. É sugestiva também a associação de receptores D2 de dopamina e receptores 2A de serotonina, mas há necessidade de replicação dos resultados para tais genes
Obesity and ADHD may represent different manifestations of a common environmental oversampling syndrome: a model for revealing mechanistic overlap among cognitive, metabolic, and inflammatory disorders	Bazar	2006	Os autores sugerem que TDAH e obesidade representam diferentes manifestações de uma síndrome mais ampla que incluiria doenças metabólicas, imunológicas e comportamentais. Para os autores o estilo de vida moderno tem promovido um aumento expressivo na incidências de doenças destes 3 grupos, que eles propõe que estejam interligados. Eles sugerem que os sistemas metabólico, imunológico e cognitivo atuam de forma paralela mas interrelacionada e que possivelmente estratégias desenvolvidas para o tratamento de algumas doenças específicas possam interferir em outras doenças dentro deste contexto (por exemplo o tratamento do TDAH podendo ajudar no tratamento da obesidade)

Título	Autor	Ano	Resumo
Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF gene)	Gray	2006	Relato de caso de um indivíduo de 8 anos de idade com uma perda funcional em uma das cópias do gene BDNF (Brain Derived Neurotropic Factor) que apresentava hiperfagia, obesidade grave, deficiência em funções executivas e hiperatividade. Os achados sugerem que uma possível disjunção na ação do BDNF poderia estar por trás da associação entre obesidade e hiperatividade
Impulsivity in overweight children	Braet	2007	Estudo envolveu 56 crianças com sobrepeso e 53 crianças com peso normal (10 a 18 anos) com o objetivo de avaliar se crianças obesas tem uma maior tendência a agir impulsivamente em relação às crianças com peso normal As crianças foram submetidas a um teste (Matching Familiar Figure Test, MFFT) e foram realizadas entrevistas com as crianças e com os pais As crianças com sobrepeso responderam ao teste de maneira mais impulsiva ($p < 0,01$). A entrevista clínica mostrou que as crianças com sobrepeso, especialmente os meninos, apresentavam mais sintomas de impulsividade, hiperatividade e desatenção
Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system	Campbell	2007	O trabalho se baseia na hipótese de que TDAH e obesidade estejam relacionados através da ação dopaminérgica e sugere que ao longo da evolução possam ter ocorrido alterações genéticas nos receptores de dopamina que agora estão associadas a problemas de atenção e consumo excessivo de alimentos tendo em vista o ambiente "obesogênico" em que estamos inseridos
Does dopaminergic reward system contribute to explaining comorbidity obesity and ADHD?	Liu	2007	O trabalho sugere que o TDAH e obesidade representam diferentes manifestações de uma disfunção nos sistemas dopaminérgicos Por um lado há diversas evidências de que o TDAH esteja relacionado à disfunção da atividade dopaminérgica cerebral. Isso fica demonstrado na ação eficaz dos estimulantes (como o metilfenidato, que é um inibidor da recaptção de dopamina) no tratamento da doença, além de estudos genéticos que mostram associação entre TDAH e genes receptores de dopamina (como DRD4, DRD5) Por outro lado, vários estudos sugerem que a atividade dopaminérgica também está associada a obesidade. Da mesma forma que no TDAH, há estudos genéticos em indivíduos obesos que mostram que os mesmos tem um número reduzido de receptores D2 e D4 no striatum e que a quantidade de receptores é inversamente associada com o peso dos indivíduos
Attention deficit hyperactivity disorder in obese melanocortin-4-receptor (MC4R) deficient subjects: a newly described expression of MC4R deficiency.	Agranat-Meged	2008	O estudo avaliou uma família de indivíduos com obesidade secundária a mutação gênica MC4R/C271R. Esta mutação altera mecanismos de saciedade. 29 indivíduos da família, sabidamente carreadores da mutação MC4R (C271R) foram avaliados. A prevalência de TDAH foi significativamente maior nos indivíduos homozigotos para a mutação MC4R (C271R), quando comparados ao resto da família. O trabalho sugere que a mutação MC4R (C271R) que causa obesidade também está associada com maior risco de TDAH.

Título	Autor	Ano	Resumo
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: two facets of the same disease?	Odent	2009	O autor parte da hipótese de que, quando duas condições patológicas ou traços de personalidade compartilham o mesmo período crítico para a interação gene-ambiente, devemos esperar mais semelhanças, principalmente a partir de perspectivas clínicas e fisiopatológicas. Eles devem, portanto, ser consideradas duas facetas de uma mesma doença. Para testar essa hipótese, foram compilados dados incluídos no Banco de Dados <i>Primal Health Research</i> . Este banco de dados (www.primalhealthresearch.com) é especializado em estudos explorando correlações entre o que acontece durante o "período primal" (a vida fetal, o período perinatal e o primeiro ano de vida) e que acontece mais tarde na vida em termos de características de saúde e personalidade. Os dados fornecidos, complementados por observação clínica e considerações fisiopatológicas, sugerem que TDAH e obesidade podem ser encarados como uma doença multifacetada.
Psychobiological traits in the risk profile for overeating and weight gain	Davis	2009	O artigo sugere que há crescentes evidências de que o consumo excessivo de alimentos tem grande similaridade com o abuso de drogas, uma vez que ambos ativam os mesmos mecanismos cerebrais de "circuitos de recompensa". O artigo também trata da questão da impulsividade. Indivíduos impulsivos tendem a ser mais desinibidos, o que leva a uma dificuldade de parar uma ação em momentos em que esta seria a atitude mais apropriada. Além disso, os impulsivos tem uma necessidade aumentada por recompensas imediatas. A autora cita, por exemplo, que indivíduos obesos, quando comparados a um grupo controle de peso normal, tendem a preferir pequenas recompensas imediatas a aguardar por recompensas maiores em um momento posterior.
11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity.	Shinawi	2011	Os autores avaliaram 4 pacientes com deleção do 11p14.1 (região onde encontra-se os genes BDNF e LIN7C, envolvidos na regulação do desenvolvimento e diferenciação de neurônios, bem como na transmissão sináptica). Os pacientes avaliados exibiam atraso do desenvolvimento (em graus variáveis), problemas comportamentais e obesidade. Os dados encontrados reforçam o papel do BDNF na fisiopatologia da obesidade e de transtornos neuro comportamentais.
Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder.	Albayrak	2013	Trabalho envolveu 495 crianças e adolescentes com TDAH (idade 6-18 anos) e 1.300 controles com o objetivo de avaliar se há uma sobreposição de fatores de risco genéticos associados ao TDAH e à obesidade. Parte de uma meta-análise de "genome-wide association studies (GWAS)" que revelou 32 loci gênicos significativamente associados com IMC elevado. A análise destes 32 loci evidenciou que 2 dos alelos associados a risco aumentado de obesidade também estão associados a risco aumentado de TDAH.
Association between obesity-related gene FTO and ADHD.	Choudhry	2013	Estudo avaliou 451 crianças (6-12anos) recrutadas de uma clínica de transtornos disruptivos do comportamento com o objetivo de explorar a associação entre TDAH e FTO, ("fat mass and obesity gene") um gene fortemente associado com obesidade em estudos genômicos. Um dos polimorfismos estudados do gene FTO (o alelo A, associado com obesidade em estudos anteriores) foi "sub-transmitido" dos pais para crianças portadoras de TDAH, o que sugere o envolvimento do gene FTO na modulação de risco para TDAH.

1.5. O papel do tratamento do TDAH no estado nutricional dos pacientes

As medicações estimulantes utilizadas no tratamento de TDAH têm entre seus efeitos adversos mais comuns a diminuição do apetite, principalmente na fase inicial do tratamento. Além disso, elas promovem um aumento da disponibilidade de dopamina das sinapses e há estudos demonstrando que este efeito poderia estar associado à inibição da secreção do hormônio do crescimento (GH).^[110,111]

Por conta disso, há mais de uma década diversos autores tem buscado avaliar a influência do uso de medicações estimulantes no estado nutricional e na estatura dos pacientes.

Alguns estudos acompanharam pacientes em uso de estimulantes por 2 ou 3 anos e evidenciaram uma queda nas taxas de crescimento após o início do tratamento.^[112,113] Em 2008, Faraone *et al.* realizaram uma revisão da literatura na qual identificaram que o uso de estimulantes promoveu um atraso no crescimento estatural e no ganho de peso. Apesar de o impacto ser modesto, os valores encontrados foram estatisticamente significativos. Os achados também sugeriram que esse déficit no crescimento seria dose dependente e que a suspensão da medicação poderia levar à retomada do crescimento normal.^[20]

Por outro lado, alguns trabalhos avaliaram o impacto do uso de estimulantes a longo prazo e não evidenciaram alterações na estatura final dos pacientes. Em artigo publicado em 2010 Biederman *et al.* realizaram um

estudo longitudinal caso-controle com meninos e meninas portadores de TDAH que fizeram uso de estimulantes. Um *follow-up* realizado 10 anos após o início do tratamento evidenciou que o uso de estimulantes não influenciou no crescimento estatural nem ponderal dos pacientes. Também não foram observadas associações significativas entre o tempo de tratamento e as medidas finais.^[114] Em outro trabalho, Peyre *et al.* utilizaram dados do *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) a fim de avaliar o impacto do tratamento do TDAH na estatura final de pacientes adultos. Foram incluídos no estudo 807 indivíduos com diagnóstico de TDAH, sendo que 216 receberam tratamento medicamentoso e 591 não receberam. Além disso, os outros 3.452 indivíduos da NESARC sem diagnóstico de TDAH formaram o grupo controle. A análise dos dados não evidenciou diferença estatisticamente significativa na estatura final dos 3 grupos, nem associação entre tempo de tratamento e estatura final dos pacientes.^[115]

Uma possível explicação para esta divergência nos resultados apresentados é que os efeitos dos estimulantes no peso e na estatura atenuam-se no decorrer do tempo, podendo gerar um certo atraso no crescimento a curto e médio prazo, porém sem impactar significativamente a estatura final do indivíduo.^[20]

Tendo em vista o impacto do tratamento com estimulantes no estado nutricional dos pacientes, é interessante analisarmos o papel que tais medicações podem ter em pacientes portadores da comorbidade TDAH e obesidade.

Em um trabalho publicado na revista *Pediatrics* em 2008, Waring e Lapane^[22] utilizaram os dados de 62.887 crianças e adolescentes (5 a 17 anos) incluídos na "*National Survey of Children's Health*". Os responsáveis pela criança (ou adolescente) eram questionados se a mesma(o) já recebera em algum momento da vida o diagnóstico de TDAH. A prevalência de TDAH na amostra estudada foi de 8,8%, sendo que pouco mais de metade dos indivíduos (57,2%) estavam recebendo tratamento medicamentoso.

A partir da informação fornecida acerca do peso e da estatura, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) e, com base nos gráficos de IMC (por percentis) desenvolvidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), os indivíduos foram classificados quanto seu estado nutricional.

A análise após ajustes evidenciou que os indivíduos com diagnóstico de TDAH que não estavam recebendo tratamento medicamentoso tiveram uma chance 50% maior (OR=1,5) de estar acima do peso (percentil de IMC > 95°) em relação aos demais. Por outro lado, entre as crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH que estavam recebendo tratamento medicamentoso não houve aumento na incidência de sobrepeso e, pelo contrário, observou-se uma chance 1,6 vezes maior (OR=1,6) de estes indivíduos apresentarem-se abaixo do peso (percentil de IMC ≤ 5°) em comparação com a amostra sem diagnóstico de TDAH.

Ainda nesta linha, um ensaio clínico longitudinal publicado em 2009, acompanhou 78 indivíduos obesos (média de idade 41,3 anos e de IMC 42,7 Kg/m²) com diagnóstico de TDAH, sendo que 65 receberam tratamento

medicamentoso para o TDAH e 13 serviram de controles (por não terem aceitado ou não terem tolerado o tratamento do TDAH). Após uma média de 466 dias de intervenção, a variação de peso nos indivíduos que receberam tratamento medicamentoso foi de 12,36% abaixo do peso inicial, enquanto nos controles foi de 2,78% acima do peso inicial. Em relação ao peso absoluto, os indivíduos obesos que receberam tratamento para o TDAH perderam em média 15,5Kg, enquanto os indivíduos que não receberam tratamento ganharam em média 3,26Kg. Os autores do trabalho sugerem que a perda de peso no grupo que recebeu tratamento tenha ocorrido não apenas pelo efeito anorexígeno da medicação, mas principalmente pelo fato dos indivíduos terem apresentado uma mudança de comportamento, como maior autocontrole^[116].

A partir destes trabalhos, e de outros nesta linha, surge a possibilidade de que nos pacientes portadores da comorbidade TDAH e obesidade o tratamento farmacológico com estimulantes pode ter um impacto bastante positivo não só no controle dos sintomas do TDAH mas também no aspecto nutricional.

A Tabela 8 reúne os pontos chave dos principais artigos que tratam do papel do tratamento do TDAH no estado nutricional dos pacientes.

Tabela 8: Resumo dos principais artigos que tratam do papel do tratamento do TDAH no estado nutricional dos pacientes

Título	Autor	Ano	Resumo
Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a case report	Schweickert	1997	Relato de caso, descreve paciente com bulimia nervosa e TDAH, que apresentou melhora do comportamento de "binge eating" após início do tratamento do TDAH com metilfenidato
Methylphenidate treatment for bulimia nervosa associated with cluster B personality disorder	Sokol	1999	Estudo envolveu 2 pacientes com diagnóstico de bulimia nervosa que não apresentaram melhora satisfatória com psicoterapia e inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Após tratamento com metilfenidato, os pacientes apresentaram melhora dos sintomas purgativos e de "binge eating"
Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimia nervosa: analysis of 4 case-control studies	Surman	2006	Estudo comparou a presença de sintomas de bulimia nervosa em indivíduos com e sem TDAH (adultos e crianças). Os autores sugerem que o tratamento da impulsividade relacionada com o TDAH promove a melhora dos comportamentos alimentares anormais e que a melhora dos sintomas de desatenção, com consequente estabelecimento de padrões alimentares mais regulares, também pode ter papel relevante
Treatment of refractory obesity in severely obese adults following management of newly diagnosed attention deficit hyperactivity disorder	Levy	2009	Trabalho teve como objetivo avaliar se o tratamento farmacológico do TDAH em indivíduos com obesidade mórbida resulta em perda de peso. Após uma média de 466 dias de intervenção, a variação de peso nos indivíduos que receberam tratamento medicamentoso foi de -12,36% em relação ao peso inicial, enquanto nos controles foi de +2,78% do peso inicial. Os resultados sugerem que o tratamento do TDAH em indivíduos portadores da comorbidade "TDAH e obesidade" pode resultar em significativa perda de peso a longo prazo
Body mass index of children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Dubnov-Raz	2010	Estudo envolveu 275 crianças com diagnóstico de TDAH. O tratamento com metilfenidato não afetou de maneira significativa o peso, a estatura nem o perfil nutricional dos pacientes

2. HIPÓTESE

Tendo em vista a revisão da literatura apresentada e os achados supracitados, a hipótese central deste trabalho é a de que existe uma associação entre a obesidade e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), em crianças e adolescentes brasileiros que são seguidos nos ambulatórios do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são:

1. Avaliar se a associação entre TDAH e obesidade, que vem sendo observada em outros países, também é encontrada em crianças e adolescentes brasileiros, já que não existem trabalhos nacionais acerca desta associação.

Para tanto, analisamos crianças e adolescentes em seguimento no Instituto da Criança do HC-FMUSP (cientes de que essa não é uma amostra representativa da população brasileira como um todo).

- 1.1. Descrever a prevalência de sobrepeso e obesidade entre os pacientes que são seguidos no ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP e comparar tais achados com a prevalência encontrada em um grupo controle.
 - 1.2. Descrever a prevalência de TDAH entre os pacientes que são seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP e comparar esta prevalência com a estimada para a população geral.

2. Avaliar a associação entre o tratamento medicamentoso do TDAH (com metilfenidato), o estado nutricional e a estatura dos indivíduos.

4. METODOLOGIA E CASUÍSTICA

4.1 Metodologia

O projeto foi desenvolvido em 2 braços sendo cada um deles subdividido em duas etapas. No primeiro braço avaliamos os pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem a fim de obtermos a prevalência de sobrepeso/obesidade neste grupo. Além disso, avaliamos a associação entre o uso de metilfenidato, o estado nutricional e a estatura destes pacientes. No segundo braço avaliamos os pacientes seguidos no ambulatório de obesidade com o intuito de obter a prevalência de TDAH nestes indivíduos.

O desenho do estudo, que será descrito na sequência, está esquematizado na Figura 2:

Figura 2: Desenho do estudo

4.1.1 Avaliação dos pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Este braço do estudo consistiu em uma análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes matriculados no ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP.

Em uma primeira etapa, a partir do levantamento dos prontuários obtivemos as medidas de peso e estatura dos pacientes com diagnóstico de TDAH, antes de iniciarem o tratamento medicamentoso (de forma que não ocorresse nenhum tipo de interferência do uso de drogas no estado nutricional). As medidas de peso e estatura foram todas realizadas por médicos que integram o ambulatório de Distúrbios Aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP, considerando os pacientes com o mínimo de roupas possível e sem o uso de calçados. Foram utilizadas balanças antropométricas digitais com precisão de 0,1Kg e estadiômetros de parede graduados em 0,1cm.

Com o uso da ferramenta “WHO AnthroPlus”, disponibilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) através do site <http://www.who.int/growthref/tools/en/>, calculamos o valor do IMC e do “z-score” de IMC de cada um dos pacientes. Essa ferramenta permite o cálculo do valor exato do z-score (a que chamaremos de z-score “absoluto”) e não apenas o intervalo no qual se encontra.

Através das curvas e tabelas de “z-score” de IMC desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (Anexo A) classificamos o IMC destas crianças considerando:

- Magreza: z-score menor que -2 desvios padrão
- Peso normal (eutrofia): z-score maior ou igual a -2 e menor que +1 desvios padrão
- Sobrepeso: z-score maior ou igual a +1 e menor que +2 desvios padrão
- Obesidade: z-score maior ou igual a +2 desvios padrão

Com base nos resultados encontrados traçamos um perfil de como as crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH se apresentam quanto à classificação do estado nutricional.

Além disso, comparamos o perfil nutricional dessa amostra com um grupo controle, a fim de avaliarmos se a prevalência de sobrepeso/obesidade nesses indivíduos estaria acima do esperado ou não.

O grupo controle utilizado foi extraído do estudo transversal realizado pela pesquisadora Denise Lellis no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), no qual foram avaliadas aleatoriamente 1.001 crianças e adolescentes de 2 a 14 anos de idade, atendidas no pronto atendimento pediátrico do serviço entre março de 2009 e abril de 2010. A fim de se evitar variáveis de confusão, foram excluídas do trabalho indivíduos que, no momento do atendimento apresentavam queixas de diarreia e/ou vômito, portadores de doenças crônicas, crianças que não estivessem em bom estado geral à entrada ou que apresentassem piora clínica significativa

durante o atendimento. A coleta dos dados foi realizada pela própria pesquisadora. Os resultados desse trabalho ainda não foram submetidos à publicação.

Trata-se de um grupo populacional bastante semelhante à amostra deste estudo, uma vez que ambos são compostos por crianças e adolescentes moradores da cidade de São Paulo e frequentadores da rede pública de saúde.

Em uma segunda etapa, os indivíduos que receberam tratamento medicamentoso com metilfenidato foram avaliados quanto à evolução de seu IMC e estatura ao longo do tratamento, a fim de avaliarmos o impacto do tratamento medicamentoso no estado nutricional e na estatura dos pacientes. Para tanto, fizemos comparações entre o valor do z-score absoluto para a faixa etária (tanto de IMC como de estatura) no início do tratamento e o z-score correspondente no final do tratamento.

4.1.2 Avaliação dos pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMSP

Os pacientes com diagnóstico de obesidade exógena, em seguimento no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP, foram selecionados aleatoriamente e avaliados quanto à presença de sintomas compatíveis com TDAH.

A primeira etapa dessa avaliação, ocorreu por meio da aplicação do questionário SNAP-IV com pais e responsáveis dos pacientes. O SNAP-IV (Anexo B) é uma ferramenta voltada para a avaliação de sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade com base nos critérios clínicos do DSM-IV e sua versão em português foi desenvolvida por *Mattos et al.*^[17]

Considera-se que a criança ou adolescente apresenta mais sintomas de desatenção do que o esperado se entre os itens 1 a 9 houver 6 ou mais respostas “bastante” ou “demais” e que há mais sintomas de hiperatividade e impulsividade do que o esperado se entre os itens 10 a 18 houver 6 ou mais respostas “bastante” ou “demais”.

Aqueles pacientes que tiveram uma triagem inicial positiva, ou seja, apresentaram mais sintomas do que o esperado nas questões referentes à desatenção e/ou à hiperatividade/impulsividade, foram encaminhados para a segunda etapa de avaliação.

Nesta segunda etapa os pacientes foram submetidos a uma investigação mais aprofundada do diagnóstico, através de anamnese clínica e da aplicação das seguintes ferramentas: “Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Ed. (WISC-IV)”, “Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC)” e “*Patient Health Questionnaire* (PHQ-9)”.

As anamneses clínicas foram realizadas pela Dra. Mariana Facchini Granato e ocorreram com a presença do paciente e de um responsável. Foram levantados aspectos referentes à gestação, nascimento e período neonatal, intercorrências clínicas significativas, idade de aquisição dos

principais marcos do desenvolvimento, uso de medicações, qualidade do sono, antecedentes familiares (principalmente de transtornos psiquiátricos, dificuldade escolar e TDAH), desempenho escolar e aspectos referentes ao comportamento em sala de aula. Neste momento também foram avaliados os critérios diagnósticos de TDAH segundo o DSM.

Em seguida foram aplicadas as ferramentas MASC e PHQ-9.

A escala MASC foi validada para o português por *Nunes et. al* (Anexo C). Trata-se de um questionário desenvolvido com a finalidade de avaliar sintomas de ansiedade em indivíduos de 8 a 19 anos de idade. A ferramenta é composta por 39 itens com pontuação variando de zero a três cada um. Um escore total maior ou igual a 65 pontos reflete sintomas de ansiedade clinicamente significativos. ^[117,118]

O questionário PHQ-9 (Anexo D) contém os 9 critérios diagnósticos de depressão maior do DSM (Anexo E), podendo ser pontuados como presentes “nenhuma vez (0)”, “vários dias (1)”, “mais da metade dos dias (2)” ou “quase todos os dias (3)”. Além disso, há uma questão referente ao comprometimento funcional, no qual o indivíduo identifica o impacto dos sintomas em seu dia a dia (que pode variar de “nenhum” a “causando extrema dificuldade”). Considera-se a escala positiva, sugerindo diagnóstico de depressão maior, se as perguntas 1 e/ou 2 tiverem resposta “mais da metade dos dias (2)” ou “quase todos os dias (3)” e cinco ou mais perguntas (no total) tiverem resposta “mais da metade dos dias (2)” ou “quase todos os dias (3)”. Para a pergunta 9 (“Já pensou em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto?”) considera-se positiva qualquer das

respostas: “vários dias (1)”, “mais da metade dos dias (2)” ou “quase todos os dias (3)”. A pergunta referente ao comprometimento funcional deve ter como resposta no mínimo “alguma dificuldade”. Além disso, uma pontuação total maior ou igual a 10 confere uma sensibilidade de 88%, assim como especificidade de 88%, para o diagnóstico de depressão maior.^[119] A escala PHQ-9 é traduzida para o português e está disponível gratuitamente através do site: <http://www.phqscreeners.com/overview.aspx>.

A aplicação da “Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Ed. (WISC-IV)” ^[120] foi realizada por neuropsicólogas devidamente capacitadas que integram o ambulatório de Distúrbios de Aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP. Tal escala é um instrumento clínico, de aplicação individual, que tem como objetivo avaliar a capacidade intelectual e o processo de resolução de problemas. É padronizada para aplicação em crianças e adolescentes dos 6 anos aos 16 anos e 11 meses e composta por 15 subtestes (não sendo obrigatória a aplicação de todos eles) designados a medir os seguintes aspectos da inteligência: compreensão verbal, raciocínio abstrato, organização perceptual, raciocínio quantitativo, memória e velocidade de processamento. O tempo médio de aplicação é de 67 minutos, podendo variar em função do número de subtestes aplicados, e a pontuação é ponderada em função da faixa etária. Os pacientes avaliados neste trabalho foram submetidos aos seguintes subtestes:

- Cubos (CB): a criança/adolescente deve reproduzir modelos propostos pelo examinador com o uso de cubos com faces vermelhas e/ou brancas. Esse subteste avalia habilidade de analisar e sintetizar estímulos visuais abstratos.

- Semelhanças (SM): o examinador verbaliza 2 palavras que representam conceitos ou objetos comuns e a criança/adolescente deve dizer de que modo essas palavras se assemelham. Esse subteste avalia o raciocínio verbal e a formação de conceitos.
- Dígitos (DG): Divide-se em duas partes: ordem direta e ordem inversa. Na ordem direta o examinador lê em voz alta uma sequência de dígitos e a criança/adolescente deve repeti-la na mesma sequência. Na ordem inversa a criança deve repetir os dígitos de trás para frente. Esse subteste avalia a memória auditiva de curto prazo, sequenciamento, atenção e concentração.
- Conceitos Figurativos (CN): o examinador apresenta duas ou três fileiras de figuras e a criança/adolescente deve escolher uma figura de cada fileira para formar um grupo que possua características comuns. Esse subteste avalia nível de abstração, habilidade de raciocínio e capacidade de fazer montagens conforme uma classe específica.
- Código (CD): a criança/adolescente deve copiar símbolos que se relacionam com formas geométricas ou números, dentro de um limite de tempo pré-estabelecido. Esse subteste avalia velocidade de processamento, memória de curto prazo, aprendizado, percepção visual, coordenação visual e motora, amplitude visual, flexibilidade conectiva, atenção e motivação.
- Vocabulário (VC): Divide-se em duas partes: itens figurativos e itens verbais. Nos itens figurativos o examinador apresenta algumas figuras e a criança/adolescente deve nomeá-las. Nos itens verbais o examinador lê algumas palavras em voz alta e a criança/adolescente deve dizer qual a definição delas. Esse subteste avalia o conhecimento de palavras, a formação de conceitos verbais, nível de conhecimento, habilidade de aprendizado, memória de longo prazo e desenvolvimento linguístico.
- Sequência de números e letras (SNL): o examinador lê em voz alta uma série de números e letras e a criança/adolescente deve repeti-

los, colocando os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética. Esse subteste avalia capacidade de sequenciamento, agilidade mental, atenção, memória auditiva de curto prazo, imagens visuais e espaciais e velocidade de processamento.

- **Compreensão (CO):** a criança/adolescente deve responder a algumas perguntas feitas pelo examinador, com base em seu entendimento dos princípios gerais e vivência social. Esse subteste avalia o raciocínio verbal, conceituação, compreensão verbal, expressão, habilidade para avaliar e utilizar experiências anteriores e habilidade para transmitir informações de ordem prática.
- **Procurar Símbolos (PS):** o examinador fornece uma sequência de símbolos e a criança/adolescente deve identificar se determinado símbolo está presente ou não naquela sequência, dentro de um intervalo de tempo pré-determinado. Esse subteste avalia velocidade de processamento, memória visual de curto prazo, coordenação visual e motora, flexibilidade cognitiva, discriminação visual e concentração.
- **Completar Figuras (CF):** o examinador apresenta algumas figuras e, dentro de um limite de tempo, a criança/adolescente deve identificar com palavras o que está faltando na imagem. Esse subteste avalia percepção visual, organização, concentração e reconhecimento visual de detalhes essenciais de diferentes objetos.
- **Informação (IN):** a criança/adolescente deve responder a perguntas feitas pelo examinador acerca de assuntos de conhecimentos gerais. Esse subteste avalia capacidade de adquirir, reter e recuperar conhecimentos factuais e envolve inteligência, memória de longo prazo e capacidade de reter e recuperar informações adquiridas na escola e no ambiente em que vive.
- **Aritmética (AR):** dentro de um limite de tempo pré-estabelecido, a criança/adolescente deve resolver mentalmente alguns problemas aritméticos que lhe são apresentados oralmente. Esse subteste avalia

agilidade mental, concentração, memória de curto e longo prazo, habilidade de raciocínio numérico e atenção.

A pontuação obtida em cada um dos subtestes é ponderada, de forma que se tenha, ao final, um valor de coeficiente de inteligência (QI) total. A classificação do QI com base nesta pontuação é a seguinte:

Tabela 9: Classificação do coeficiente de inteligência (QI)

Extremamente baixo	Menor que 69
Limítrofe	70-79
Médio inferior	80-89
Médio	90-109
Médio Superior	110-119
Superior	120-129
Muito Superior	Maior que 130

Sabe-se que indivíduos com TDAH apresentam desempenho prejudicado principalmente nos subtestes: dígitos, códigos, sequência de números e letras, procurar símbolos, completar figuras, informação e aritmética.^[121]

Sendo assim, a aplicação do WISC-IV nestes indivíduos teve como objetivo avaliar o perfil cognitivo (a fim de se afastar déficit cognitivo, que poderia ser um diagnóstico diferencial para sintomas de desatenção) assim como o desempenho nas provas que exigem maior foco de atenção em relação ao desempenho global na escala.

4.2 Casuística

4.2.1 Casuística “Braço 1”: pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Para realização desse braço do estudo, realizamos um levantamento, através do “Serviço de arquivo médico e estatística” (SAME), de todos os pacientes matriculados no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP desde 2002, com diagnóstico de TDAH segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (que corresponde ao CID-10 F90.0), totalizando 252 prontuários analisados.

Foram excluídos deste braço do estudo pacientes com comorbidades (ex. síndromes genéticas, epilepsia, doenças endocrinológicas, cardiopatias, insuficiência renal) ou uso de outras medicações que pudessem interferir no estado nutricional (como neurolépticos, antipsicóticos, antidepressivos, antiepilépticos), indivíduos que não toleraram o uso de metilfenidato, indivíduos que já faziam uso de metilfenidato ou de imipramina quando iniciaram seguimento neste ambulatório e aqueles que realizaram dieta alimentar visando perda ou ganho de peso ou realizaram atividade física de alto nível durante o período do tratamento. Além disso, também foram excluídos indivíduos cujos prontuários não apresentaram preenchimento adequado em relação aos dados de peso, estatura e uso de medicações.

Após análise dos 252 prontuários, 159 pacientes preencheram critérios de exclusão e 93 foram incluídos neste braço do estudo, apresentando o seguinte perfil:

- 20 meninas e 73 meninos
- Idade variando de 5 anos e 1 mês a 13 anos e 9 meses (média 9 anos e 5 meses / mediana 9 anos 2 meses)

4.2.2 Casuística “Braço 2”: pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Com o intuito de calcular o tamanho da amostra necessária para esse braço do estudo fizemos uso de uma ferramenta estatística disponível na Internet (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b1.html>). Estimamos que a amostra, considerando $\alpha=0,05$ e “poder do estudo” de 0,8, deveria conter cerca de 100 pacientes.

Os pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP foram selecionados aleatoriamente para participar da primeira etapa da pesquisa. Dos 301 pacientes que frequentam o ambulatório, 103 foram incluídos nesta etapa do estudo. A aplicação do SNAP com pais ou responsáveis foi realizada pela pesquisadora Mariana Facchini Granato em uma data na qual o paciente passou por consulta no ambulatório de obesidade.

Foram excluídos deste braço do estudo pacientes com comorbidades que pudessem interferir no diagnóstico de TDAH, como alterações auditivas, cognitivas ou transtornos do espectro autista.

Os pacientes inicialmente incluídos neste braço do estudo apresentaram o seguinte perfil:

- 50 meninas e 53 meninos
- Idade variando de 7 anos e 6 meses a 17 anos e 3 meses (média 12 anos e 9 meses / mediana 13 anos e 1 mês)

4.3 Análise estatística

A fim de se interpretar os resultados obtidos, os dados encontrados para prevalência de TDAH e obesidade entre os indivíduos do estudo foram comparados à valores de prevalência destas afecções na população geral ou em um grupo controle.

Como referência da prevalência de TDAH utilizamos valores bem estabelecidos na literatura, com base nos dados apresentados por Polanczyk *et al*, em revisão sistemática publicada em 2007, na qual a prevalência de TDAH na população geral é estimada em 5,29% (95% IC=5,01-5,56)^[8]. Realizamos comparações da amostra do estudo com a população geral com base em análises de intervalos de confiança.

Em relação à prevalência de sobrepeso e obesidade, utilizamos como grupo controle a casuística levantada pela pesquisadora Denise Lellis no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), conforme

descrito anteriormente, e realizamos as comparações das amostras com base no teste “qui-quadrado”.

Com a finalidade de avaliarmos a associação entre o uso da medicação (metilfenidato), a estatura e o estado nutricional dos pacientes, realizamos comparações dos valores de z-score de IMC e estatura antes do início do tratamento e após o tratamento medicamentoso, utilizando o teste “T de *Student* pareado”.

4.4 Aspectos éticos

Trata-se de um estudo de prevalência, no qual os indivíduos inseridos não foram submetidos a nenhum tipo de intervenção experimental, que pudesse gerar questões éticas.

Os pais ou responsáveis que aceitaram participar do estudo, preencheram um “Termo de consentimento livre e esclarecido” (Apêndice 1). Nesta etapa do estudo, todos os indivíduos convidados concordaram com a participação e com os princípios do “Termo de consentimento livre e esclarecido”.

O projeto foi devidamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP (Apêndice 2).

5. RESULTADOS

5.1. Resultados do “Braço 1”: Pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Este braço do trabalho consistiu em um estudo de coorte retrospectiva, dividido em duas etapas. Primeiramente avaliamos o perfil nutricional dos pacientes com diagnóstico de TDAH, antes de receberem qualquer tratamento medicamentoso e comparamos a prevalência de sobrepeso e obesidade entre estas crianças e adolescentes da amostra com os valores encontrados na população geral de onde a amostra foi extraída. A segunda etapa consistiu em avaliar a associação do uso de metilfenidato com o estado nutricional e a estatura dos pacientes.

Com o auxílio do SAME, identificamos todos os pacientes matriculados no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP, desde 2002, com diagnóstico de TDAH (CID-10 F90.0).

Foram identificados 252 pacientes, sendo 206 do sexo masculino (81,7%) e 46 do sexo feminino (18,3%). A partir disso, realizamos o levantamento dos prontuários destes pacientes a fim de se identificar os valores de peso e estatura no início do tratamento e após o uso de metilfenidato.

Dos 252 pacientes cujos prontuários foram analisados, 159 preencheram critérios de exclusão e foram retirados das análises. Os critérios de exclusão observados foram:

- 65 pacientes com comorbidades ou uso de outras medicações que pudessem interferir no estado nutricional
- 49 pacientes cujos prontuários não apresentaram preenchimento adequado em relação aos dados de peso, estatura e uso de medicações
- 31 pacientes que fizeram uso de metilfenidato, imipramina ou clomipramina antes de iniciar seguimento neste ambulatório (e, portanto, não eram “virgens de tratamento do TDAH”).
- 5 pacientes que não toleraram o uso de metilfenidato
- 7 pacientes que não fecharam o diagnóstico de TDAH
- 1 paciente que fez uso irregular da medicação
- 1 paciente com idade menor que 5 anos quando iniciou o tratamento medicamentoso

Não há relato de nenhum paciente que tenha realizado dieta alimentar visando perda ou ganho de peso ou de pacientes que realizaram atividade física de alto nível durante o período do tratamento.

Os 93 pacientes que não preencheram os critérios de exclusão foram incluídos nas análises. Desses, 20 do sexo feminino (21,5%) e 73 do sexo masculino (78,5%). As idades variaram de 5 anos e 1 mês a 13 anos e 9 meses, com média 9 anos e 5 meses e mediana 9 anos e 2 meses.

Com o uso da ferramenta “WHO AnthroPlus”, calculamos o valor do IMC e do “z-score” de IMC de cada um dos pacientes. Com isso em mãos, estabelecemos o perfil nutricional dos indivíduos do estudo, antes de

iniciarem o tratamento medicamentoso, com base na classificação de proposta pela OMS/WHO e descrita anteriormente em “Métodos”.

A partir disso, comparamos o perfil nutricional dessa amostra com o perfil do grupo controle, a fim de avaliarmos se a prevalência de sobrepeso/obesidade nesses indivíduos estaria acima do esperado ou não.

Com o intuito de estabelecermos um grupo controle com características semelhantes à amostra do estudo, utilizamos apenas os pacientes na mesma faixa etária (5 anos a 14 anos), e selecionamos aleatoriamente os indivíduos de forma que a distribuição de gêneros (masculino e feminino) entre a amostra do estudo e o grupo controle fosse equivalente. Chegamos, assim, a um grupo controle composto por 334 indivíduos.

A Tabela 10 evidencia a comparação da distribuição do perfil nutricional da amostra do estudo com o grupo controle:

Tabela 10: Distribuição do perfil nutricional da amostra do estudo e do grupo controle

Amostra do estudo				Grupo controle		
Estado nutricional	Masc	Fem	Total	Masc	Fem	Total
Magreza	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (2,29%)	1 (1,39%)	7 (2,10%)
Peso Normal	42 (57,53%)	13 (65,00%)	55 (59,14%)	166 (63,36%)	45 (62,50%)	211 (63,17%)
Sobrepeso	23 (31,51%)	5 (25,00%)	28 (30,11%)	42 (16,03%)	15 (20,83%)	57 (17,07%)
Obesidade	8 (10,96%)	2 (10,00%)	10 (10,75%)	48 (18,32%)	11 (15,28%)	59 (17,66%)
Sobrepeso + obesidade	31 (42,47%)	7 (36,00%)	38 (40,86%)	90 (34,35%)	26 (36,11%)	116 (34,73%)
Total	73	20	93	262	72	334

Comparando-se os resultados da amostra com o grupo controle através do teste “Qui-quadrado” encontramos um valor de $p=0,0147$, o que denota uma diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de sobrepeso/obesidade no grupo em estudo em relação aos controles populacionais.

Na segunda etapa desse braço do estudo, avaliamos a associação entre o tratamento com metilfenidato, o estado nutricional e a estatura dos pacientes. Os 93 pacientes incluídos na primeira etapa também foram incluídos na segunda etapa.

Todos os pacientes receberam tratamento exclusivo com metilfenidato. Consideramos “término do tratamento” o momento no qual a medicação foi suspensa ou o momento no qual houve associação de outra droga que pudesse interferir no estado nutricional (como risperidona, ácido valpróico, clonidina, fluoxetina ou sertralina), em geral por presença de comorbidades. O tempo médio de tratamento foi de 2,6 anos, com mediana de 2,1 anos. Trinta e dois pacientes (34,4%) receberam tratamento por mais de 3 anos, com período máximo de 8,6 anos.

A média do Z score absoluto de IMC observada antes do início do tratamento foi de 0,695 e ao final do tratamento foi de 0,305. Aplicando o “Teste T de *Student* pareado” observamos que com o uso de metilfenidato houve uma diminuição estatisticamente significativa ($p<0,01$) no Z-score do IMC dos indivíduos estudados.

Quando consideramos apenas os pacientes que realizaram tratamento por um período mais longo (mais de 3 anos) os resultados foram

semelhantes: média de Z-score inicial de 0,405 e final de -0,210 com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Tabela 11: Comparação entre o z-score de IMC no início e no final do tratamento

	Média Z-score no início do tto	Média Z-score no final do tto	Análise estatística (Teste T <i>Student</i>)
Amostra inteira (N=93)	0,695	0,305	$p < 0,01$
Tratamento por menos de 1 ano (N=26)	0,985	0,747	$p < 0,01$
Tratamento por menos de 3 anos (N=61)	0,847	0,575	$p < 0,01$
Tratamento por mais de 3 anos (N=32)	0,405	-0,210	$p < 0,01$

Por outro lado, comparando os Z-scores absolutos de estatura entre o início e o final do tratamento e, com uso dos mesmos testes estatísticos, não observamos diferenças estatisticamente significativa ($p=0,30$). A média de Z-score de estatura no início do tratamento foi de 0,189, enquanto ao final do tratamento foi de 0,248.

Considerando que alguns trabalhos sugerem que o impacto do uso da medicação na estatura poderia ser mais relevante nos primeiros anos de tratamento, com tendência a reduzir-se com o tempo, analisamos separadamente os pacientes que fizeram uso da medicação por menos de 1 ano e por menos de 3 anos e, da mesma forma que observamos na amostra total, não houve diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 12: Comparação entre o z-score de estatura no início e no final do tratamento

	Média Z-score no início do tto	Média Z-score no final do tto	Análise estatística (Teste T <i>Student</i>)
Amostra inteira (N=93)	0,189	0,248	P = 0,298
Tratamento por menos de 1 ano (N=26)	0,276	0,360	P = 0,068
Tratamento por menos de 3 anos (N=61)	0,341	0,429	P = 0,107
Tratamento por mais de 3 anos (N=32)	-0,10	-0,10	P = 0,97

Outro aspecto analisado foi a evolução do estado nutricional após o tratamento medicamentoso, em termos da classificação do IMC. Dos 10 pacientes que se apresentavam na faixa de obesidade antes de iniciarem o tratamento, 4 (40%) passaram para a faixa de sobrepeso e 6 (60%) se mantiveram na faixa de obesidade ao final do tratamento. Dos 28 pacientes que se apresentavam na faixa de sobrepeso 1 (3,6%) passou para a faixa de obesidade, 14 (50%) se mantiveram na faixa de sobrepeso, 12 (42,9%) passaram para a faixa de peso normal (eutrofia) e 1 (3,6%) passou para a faixa de magreza. Dos 55 pacientes que se apresentavam eutróficos no momento inicial, 6 (10,9%) passaram para a faixa de sobrepeso, 2 (3,6%) passaram para a faixa de magreza e 47 (85,5%) se mantiveram com peso normal.

Considerando o valor do Z-score absoluto, 64 (68,8%) pacientes apresentaram redução do IMC, 27 (29%) apresentaram aumento e 2 (2,2%) não apresentaram variação alguma.

A Figura 3 resume os principais resultados desse braço do estudo:

Figura 3: Esquema representativo dos resultados do "Braço 1" do estudo

5.2. Resultados do "Braço 2": Pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Na primeira etapa desse braço do estudo, 103 pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP foram selecionados aleatoriamente e submetidos a uma triagem inicial de sintomas de TDAH a partir da aplicação do questionário SNAP. Dos 103 pacientes avaliados 50 (48,5%) eram do sexo feminino e 53 (51,5%) do sexo

masculino. A idade média dos indivíduos no momento da primeira etapa da avaliação foi de 12,9 anos.

Entre os 103 participantes da primeira etapa, 37 indivíduos (35,9%) tiveram a triagem inicial positiva para TDAH. Desses, 15 (40,5%) eram do sexo feminino e 22 (59,5%) do sexo masculino. Na maior parte deles (21 indivíduos / 56,8% da amostra), foram identificados apenas sintomas significativos de desatenção. Em 6 indivíduos (16,2% da amostra) foram identificados apenas sintomas significativos de hiperatividade e em 10 (27% da amostra) foram identificados tanto sintomas de desatenção quanto de hiperatividade (sintomas combinados).

Esses 37 pacientes foram convocados para a segunda etapa de avaliação, composta por anamnese clínica e aplicação das ferramentas “Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Ed. (WISC-IV)”, “Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC)” e “Patient Health Questionnaire (PHQ-9)”. Entre os 37 indivíduos, onze (11) não participaram da segunda etapa da avaliação, pelos seguintes motivos:

- 5 indivíduos (bem como seus responsáveis) não quiseram ou não puderam comparecer à segunda etapa da avaliação.
- 4 indivíduos apresentavam idade superior a 16 anos e 11 meses no momento da segunda etapa da avaliação, o que impossibilitaria a realização completa da etapa, uma vez que a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças é padronizada para a idade máxima de 16 anos e 11 meses.

- 2 indivíduos não puderam ser contatados por conta de mudanças nos telefones e endereços disponíveis no cadastro do hospital.

Os outros 26 indivíduos (17 do sexo masculino e 9 do sexo feminino) completaram toda a segunda etapa de avaliação. Neste momento, a idade média dos indivíduos avaliados era de 14,5 anos.

Em relação ao desempenho cognitivo, 65,4% dos indivíduos avaliados (17 dos 26) apresentaram QI superior a 90, com valor máximo de 121. Sete indivíduos (26,9%) apresentaram QI médio inferior (80-89) e dois (7,7%) apresentaram rebaixamento cognitivo significativo (com QI de 68 e 71, respectivamente). Com o intuito de afastar possíveis variáveis de confusão, optamos por excluir estes 2 pacientes que apresentaram déficit cognitivo das análises, apesar de estarmos cientes de que o rebaixamento cognitivo não impede que estes indivíduos também tenham TDAH. Dessa forma, a amostra de pacientes que completou a segunda etapa de avaliação passou a ser composta por 24 indivíduos.

No que diz respeito à qualidade do sono, em 54,2% dos casos (13 dos 24) foi referido “ronco frequente” (quase todas as noites), 16,7% (4 dos 24) tiveram relato de “ronco esporádico”, enquanto 29,2% (7 dos 24) negaram a ocorrência de ronco. Dos pacientes que relataram ronco frequente, apenas 3 haviam realizado polissonografia previamente, sendo que um paciente apresentou resultado normal (afastando distúrbios do sono) e os outros dois confirmaram a presença de distúrbios do sono (um deles com hipoventilação da obesidade e o outro com apnéia do sono moderada e movimento periódico de membros).

No que tange os sintomas de ansiedade, apenas 3 indivíduos avaliados na segunda etapa (12,5%) tiveram triagem positiva (65 pontos ou mais no questionário MASC), sendo 2 do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

Em relação a sintomas de depressão, 8 indivíduos (33,3%) tiveram uma pontuação maior ou igual a 10 na escala PHQ-9, entretanto apenas 5 deles (20,8%) preencheram critérios de depressão maior pelo DSM-5.

Após a conclusão da segunda etapa de avaliação, reunimos uma equipe de profissionais composta por neurologista pediátrico, pediatra e neuropsicóloga, todos com experiência em TDAH, para analisar os achados obtidos. Foram considerados os dados adquiridos através da anamnese clínica, o desempenho dos indivíduos nos testes da “Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Ed. (WISC-IV)” (com enfoque nas provas que mais exigem atenção e memória operacional), bem como os resultados obtidos através do preenchimento da “Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC)” e da “Patient Health Questionnaire (PHQ-9)”, além dos critérios de depressão maior do DSM.

Entre os 24 pacientes que concluíram a segunda etapa de avaliação, 15 fecharam diagnóstico de TDAH, enquanto em 9 casos tal diagnóstico foi afastado.

Considerando os 15 pacientes nos quais foi confirmado o diagnóstico de TDAH:

- Em 5 casos não foram observadas comorbidades
- Em 4 casos foi observado possível distúrbio de sono associado (pela ocorrência de ronco frequente)

- Em 1 caso foi identificada provável comorbidade com transtorno depressivo
- Em 1 caso foi identificada provável comorbidade com transtorno de ansiedade
- Em 1 caso foi identificada provável comorbidade com transtorno de ansiedade e possível distúrbio de sono associado (pela ocorrência de ronco frequente)
- Em 1 caso foi identificada provável comorbidade com transtorno de ansiedade e transtorno depressivo, além de possível distúrbio de sono associado (pela ocorrência de ronco frequente)
- Em 2 casos foi identificada possível associação com alteração do processamento auditivo (pela ocorrência de dificuldades mais evidentes em tarefas que exigiam atenção auditiva em relação às que exigiam atenção visual).

Entre os 9 casos nos quais o diagnóstico de TDAH foi afastado, tivemos os seguintes achados:

- Em 2 casos não foram observados achados significativos sugestivos de nenhum diagnóstico diferencial
- Em 2 casos foi confirmado diagnóstico de distúrbio do sono por polissonografia (um deles com hipoventilação da obesidade e o outro com apnéia do sono moderada e movimento periódico de membros), sendo que um dos pacientes também apresentou provável quadro de transtorno depressivo

- Em 2 casos foi observado possível distúrbio de sono (pela ocorrência de ronco frequente, porém sem realização de polissonografia)
- Em 1 caso foi identificado provável quadro de transtorno depressivo
- Em 1 casos foi identificado provável quadro de transtorno depressivo, além de possível distúrbio de sono (pela ocorrência de ronco frequente, porém sem realização de polissonografia)
- Em 1 caso foi identificada possível alteração do processamento auditivo (pela ocorrência de dificuldades mais evidentes em tarefas que exigiam atenção auditiva em relação às que exigiam atenção visual), além de possível distúrbio de sono (pela ocorrência de ronco frequente, porém sem realização de polissonografia)

Tabela 13: Dados referentes aos pacientes nos quais foi confirmado o diagnóstico de TDAH após a segunda etapa da avaliação

ID do paciente	Sexo	Apresentação na 1a etapa (SNAP)	Idade na avaliação (2a etapa)	QI total	Clas. do QI	Desempenho nas provas de atenção e memória operacional do WISC	Pontuação PHQ-9	Crit. de Depressão pelo DSM	Screening Ansiedade (MASC)	Ronco	Conclusão
3	M	Desatenção	14,8	87	Médio inf	Rebaixado	13	Positivo	Negativo	Não Ronca	TDAH + Depressão
5	M	Desatenção	12,4	114	Médio Sup	Rebaixado	1	Negativo	Negativo	Ronco frequente	TDAH Possível distúrbio de sono
7	M	Desatenção	15,0	80	Médio inf	Rebaixado	6	Negativo	Negativo	Ronco frequente	TDAH Possível distúrbio de sono
8	F	Desatenção	15,7	101	Médio	Rebaixado	4	Negativo	Negativo	Ronco frequente	TDAH Possível distúrbio de sono
9	M	Combinada	16,9	96	Médio	Rebaixado	13	Negativo	Negativo	Não ronca	TDAH
11	F	Desatenção	15,1	86	Médio inf	Rebaixado	9	Negativo	Positivo	Ronco frequente	TDAH + Ansiedade Possível distúrbio de sono
12	M	Desatenção	15,3	87	Médio inf	Rebaixado	4	Negativo	Negativo	Ronco esporádico	TDAH
14	M	Hiperatividade	16,4	86	Médio inf	Rebaixado	6	Negativo	Negativo	Não ronca	TDAH
16	M	Desatenção	13,9	87	Médio inf	Rebaixado	3	Negativo	Negativo	Ronco frequente	TDAH Distúrbio de sono afastado pela polissonografia
19	F	Desatenção	15,9	94	Médio	Rebaixado	8	Negativo	Negativo	Ronco esporádico	TDAH Possível alt. Processamento auditivo
20	M	Combinada	11,8	104	Médio	Rebaixado	13	Negativo	Positivo	Não Ronca	TDAH + Ansiedade
21	M	Hiperatividade	8,9	86	Médio inf	Rebaixado	4	Negativo	Negativo	Não Ronca	TDAH
22	F	Combinada	14,6	92	Médio	Rebaixado	7	Negativo	Negativo	Não Ronca	TDAH Possível alt. Processamento auditivo
25	F	Combinada	15,3	94	Médio	Rebaixado	6	Negativo	Negativo	Ronco frequente	TDAH Possível distúrbio de sono
26	F	Hiperatividade	15,4	92	Médio	Rebaixado	18	Positivo	Positivo	Ronco frequente	TDAH + Ansiedade + Depressão Possível distúrbio de sono

Tabela 14: Dados referentes aos pacientes nos quais foi afastado o diagnóstico de TDAH após a segunda etapa da avaliação

ID do paciente	Sexo	Apresentação na 1ª etapa (SNAP)	Idade na avaliação (2ª etapa)	QI total	Clas. do QI	Desempenho nas provas de atenção e memória operacional do WISC	Pontuação PHQ-9	Crit. de Depressão pelo DSM	Screening Ansiedade (MASC)	Ronco	Conclusão
1	M	Desatenção	16,4	121	Superior	Dentro da média	2	Negativo	Negativo	Ronco esporádico	Quadro não é sugestivo de TDAH Sem achados significativos na avaliação
2	F	Desatenção	12,9	105	Médio	Dentro da média	3	Negativo	Negativo	Não Ronca	Quadro não é sugestivo de TDAH Sem achados significativos na avaliação
4	F	Combinada	14,8	112	Médio sup	Dentro da média	20	Positivo	Negativo	Ronco esporádico	Quadro não é sugestivo de TDAH Provável depressão
6	M	Desatenção	16,8	103	Médio	Dentro da média	10	Negativo	Negativo	Ronco frequente	Quadro não é sugestivo de TDAH Distúrbio do sono confirmado na polissonografia (Apnéia do sono moderada e Mov. Periódico de membros)
10	M	Hiperatividade	14,1	98	Médio	Dentro da média	7	Negativo	Negativo	Ronco frequente	Quadro não é sugestivo de TDAH Dificuldade nas provas de atenção auditiva (possível alt. PA) Possível distúrbio do sono
15	M	Combinada	10,9	104	Médio	Dentro da média	9	Negativo	Negativo	Ronco frequente	Quadro não é sugestivo de TDAH Possível distúrbio do sono
17	M	Desatenção	16,9	102	Médio	Dentro da média	14	Positivo	Negativo	Ronco frequente	Quadro não é sugestivo de TDAH Provável depressão Possível distúrbio do sono
18	M	Hiperatividade	10,4	106	Médio	Dentro da média	4	Negativo	Negativo	Ronco frequente	Quadro não é sugestivo de TDAH Possível distúrbio do sono
23	M	Combinada	16,6	102	Médio	Dentro da média	18	Positivo	Negativo	Ronco frequente	Quadro não é sugestivo de TDAH Provável depressão Distúrbio do sono confirmado pela polissonografia (Hipoventilação da obesidade)

A Figura 4 resume os principais resultados desse braço do estudo:

Figura 4: Esquema representativo dos resultados do “Braço 2” do estudo

6. DISCUSSÃO

6.1. Discussão “Braço 1”: pacientes seguidos no ambulatório de distúrbios de aprendizagem do Instituto da Criança do HC-FMUSP

Primeiramente, considerando as características gerais dos indivíduos avaliados nesse braço do estudo, como esperado, o número de pacientes do sexo masculino foi bastante superior ao número de meninas. Isso se deve ao fato de que a prevalência de TDAH é sabidamente maior no sexo masculino. Conforme discutido anteriormente, a maioria dos trabalhos aponta para uma prevalência 2,5 vezes maior no sexo masculino.^[9] Em nossa amostra tivemos uma proporção de aproximadamente 4:1.

Em relação à prevalência de sobrepeso e obesidade pudemos observar um valor superior, quando comparamos a amostra do estudo com o grupo controle. Apesar da proporção de indivíduos obesos ser menor no grupo do estudo em relação ao controle (10,75% vs 17,66%), a prevalência de indivíduos com sobrepeso foi bastante superior (30,11% vs 17,07%). Além disso, no grupo em estudo nenhum paciente apresentava-se na faixa de magreza do momento inicial do tratamento, enquanto no grupo controle 2,10% apresentavam-se nesta faixa nutricional. Sendo assim, a análise da distribuição do estado nutricional através do teste “Qui-quadrado” fez com que a diferença entre os grupos fosse estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Esse achado vem corroborar com os trabalhos anteriores que apontaram um aumento da prevalência de sobrepeso/obesidade em indivíduos portadores

de TDAH, como os estudos de Holtkamp *et al.*, Kim *et al.*, e Chen *et al.*, citados anteriormente. [47,50,51]

No que diz respeito à associação entre o tratamento com metilfenidato, o estado nutricional e a estatura dos pacientes, que consistiu na segunda etapa do estudo, obtivemos resultados bastante interessantes. Primeiramente, observamos uma redução bastante significativa no Z-score absoluto do IMC ao longo do tratamento. O valor médio do Z-score de IMC no momento inicial era de 0,695 e, ao final do tratamento, caiu para 0,305. A análise comparativa através do “teste T de *Student* pareado” evidenciou diferença estatisticamente significativa, com $p < 0,01$. É de amplo conhecimento que o metilfenidato pode reduzir o apetite dos pacientes, levando a perda de peso, conforme descrito por Barkley *et al.*^[110] Entretanto, em geral este efeito é passageiro e fica menos evidente com o curso do tratamento. Para avaliar se o tempo de tratamento poderia influenciar na perda de peso, fizemos análises independentes, considerando apenas os pacientes que receberam metilfenidato por menos de 1 ano (26 pacientes) e aqueles que receberam por mais de 3 anos (32 pacientes). Ambos os grupos apresentaram tendência de queda do IMC, com variação estatisticamente significativa, o que sugere que independentemente do tempo de tratamento, existe uma tendência à queda do IMC. Entretanto, o grupo de pacientes que recebeu tratamento por mais de 3 anos foi o único no qual a média do z-score de IMC ao final do tratamento foi menor que zero (-0,210). Considerando o dado citado anteriormente que na maior parte dos casos o efeito anorexígeno do metilfenidato é passageiro e torna-se menos evidente

no decorrer do tratamento, esse mecanismo não deve ser suficiente para explicar a perda de peso em todas as situações, principalmente nos indivíduos que receberam tratamento por mais de 3 anos. Considerando os mecanismos sugeridos por Davis *et al.* e Strimas *et al.*, provavelmente o uso da medicação também ajudou no sentido de reduzir os sintomas de impulsividade e de desatenção, assim como a uma melhora no controle inibitório, levando a um menor consumo calórico e a um padrão alimentar mais “organizado”, que pode ter ajudado os indivíduos que estavam na faixa de sobrepeso/obesidade a perderem peso.^[78,79]

A análise independente dos pacientes que se apresentavam nas faixas de sobrepeso e obesidade antes de iniciarem o tratamento mostrou que 42,1% evoluíram com melhora do estado nutricional ao receberem tratamento para o TDAH: 42,9% dos que estavam com sobrepeso passaram para a faixa de peso normal (eutrofia) e 40% dos que estavam na faixa de obesidade passaram para a de sobrepeso.

Assim como observado no estudo de Levy *et al.*, no qual indivíduos adultos obesos com diagnóstico de TDAH receberam tratamento medicamentoso e evoluíram com perda de peso significativa, esses resultados sugerem que o tratamento do TDAH com uso de metilfenidato ajuda tanto no controle dos sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade quanto no melhor controle do peso, em indivíduos portadores da comorbidade TDAH e obesidade.^[116]

Por outro lado, esse fator poderia ser preocupante no grupo de pacientes que iniciaram o tratamento com peso normal, já que se a evolução

desses pacientes fosse semelhante, o uso da medicação poderia levar ao déficit de peso e à desnutrição. O que se observou, entretanto, é que a grande maioria (85,5%) dos indivíduos que estavam na faixa de peso normal (eutrofia) se mantiveram nesta faixa ao final do tratamento. Apenas 3 indivíduos no total da amostra (que corresponde a 3,2%) passaram para a faixa de magreza, com valor de Z-score mínimo de -2,81. Curiosamente, 7,5% dos indivíduos (7 pacientes) evoluíram para uma faixa nutricional superior, apesar do uso de metilfenidato.

Em relação ao impacto do tratamento na estatura dos pacientes, a análise comparativa, também através do “teste T de *Student* pareado”, não evidenciou alteração estatisticamente significativa no Z-score de estatura dos pacientes que receberam tratamento medicamentoso. A média de Z-score de estatura no início do tratamento era de 0,189 e ao final do tratamento foi para 0,248.

Considerando a hipótese levantada por alguns autores de que os estimulantes poderiam ter um efeito a curto prazo com redução da taxa de crescimento, mas que esse efeito se atenuaria com o tempo de forma que não houvesse impacto significativo na estatura final do indivíduo, avaliamos de maneira independente os indivíduos que receberam tratamento por menos de 1 ano (26 pacientes), menos de 3 anos (61 pacientes) e mais de 3 anos (32 pacientes). Em nenhum dos subgrupos foi observada diferença estatisticamente significativa do Z-score de estatura ao final do tratamento, em relação ao início. Diferentemente do que observaram Faraone *et al.* em revisão publicada em 2008^[20], mesmo os indivíduos que receberam

tratamento por um período mais curto (menos de 1 ano ou menos de 3 anos), não apresentaram redução das taxas de crescimento.

Os dados encontrados são compatíveis com os achados de Biederman *et al.* e de Peyre *et al.* que não observaram impacto do tratamento medicamentoso na estatura dos pacientes. [114,115]

Os resultados obtidos nesse braço do estudo indicam que, assim como descrito em estudos realizados em outros países, na amostra de crianças e adolescentes brasileiros seguidos no Instituto da Crianças HC-FMUSP também foi observada uma maior prevalência de sobrepeso/obesidade nos pacientes com diagnóstico de TDAH. Além disso, os resultados sugerem que nos pacientes portadores da comorbidade TDAH e obesidade o tratamento medicamentoso baseado no uso de metilfenidato é importante não apenas no sentido de controlar os sintomas de TDAH, mas também para auxiliar na redução do índice de massa corporal e, conseqüentemente, levar a uma melhora do estado nutricional destes indivíduos. A droga também se mostrou bastante segura no sentido de não prejudicar o crescimento dos usuários e não alterar de maneira significativa o estado nutricional daqueles que já se encontravam dentro da faixa de peso normal.

6.2. Discussão “Braço 2”: pacientes seguidos no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP

O primeiro aspecto interessante que observamos nesse braço do estudo foi que, apesar de na amostra inicial de pacientes (103 indivíduos submetidos à primeira etapa da avaliação) a proporção de meninos e meninas ser bem semelhante (51,5% vs 48,5%, respectivamente), nos 37 indivíduos que tiveram a triagem inicial (SNAP) positiva a proporção de meninos foi superior (aproximadamente 1,5:1). Trata-se de algo esperado, uma vez que, conforme citado anteriormente, a prevalência de TDAH é maior em indivíduos do sexo masculino^[9].

A segunda etapa desse braço do estudo teve como objetivo avaliar de maneira mais aprofundada os indivíduos que tiveram a triagem inicial positiva, a fim de verificar se o quadro clínico realmente seria compatível com TDAH, afastar alguns diagnósticos diferenciais e identificar possíveis comorbidades. Como o diagnóstico de TDAH exige a presença de sintomas em pelo menos 2 ambientes (ex. casa e escola), nossa idéia inicial era de avaliar a ocorrência de sintomas nas escolas através do envio do questionário SNAP, a ser preenchido pelos professores. Entretanto, por uma série de fatores, não obtivemos sucesso com esta estratégia. Optamos, então, por reunir uma equipe de profissionais composta por neurologista pediátrico, pediatra e neuropsicóloga, a fim de obter uma avaliação mais precisa e aprofundada dos pacientes, de forma que pudéssemos identificar com maior acurácia os indivíduos portadores de TDAH. Cabe lembrar aqui

que o diagnóstico de TDAH é clínico e baseado nos critérios propostos pelo DSM. O uso de ferramentas, como a avaliação neuropsicológica, pode auxiliar no diagnóstico, mas não é obrigatório.

Em relação às crianças e adolescentes que foram submetidos à segunda etapa de avaliação, 2 indivíduos (7,7%) apresentaram um rebaixamento cognitivo significativo (QI de 68 e 71, respectivamente). Apesar de o rebaixamento cognitivo não excluir a possibilidade que estes indivíduos também sejam portadores de TDAH, optamos por retirar esses pacientes das análises, por considerarmos que o déficit cognitivo é fator suficiente para justificar o baixo rendimento acadêmico e a dificuldade de manter atenção nas atividades em sala de aula, uma vez que deve haver uma dificuldade de compreensão da matéria que está sendo ministrada.

Ao final da segunda etapa de avaliação desse braço do estudo, foi confirmado o diagnóstico de TDAH em 15 dos 90 pacientes (considerando os 103 pacientes que participaram da primeira etapa e excluindo os 11 que tiveram a triagem inicial positiva mas não participaram da segunda etapa de avaliação e os 2 nos quais foi constatado rebaixamento cognitivo significativo). Dessa forma, chegamos a uma prevalência de TDAH na amostra de indivíduos obesos de 16,67%. Considerando um intervalo de confiança de 95%, essa prevalência poderia variar entre 8,97% e 24,37%. Levando-se em conta que a prevalência de TDAH na população geral é estimada em 5,29% (95% CI=5,01–5,56%)^[8], podemos afirmar que a prevalência encontrada na amostra do estudo é estatisticamente maior que a da população geral.

Considerando os pacientes que tiveram confirmado o diagnóstico de TDAH, em 33,3% dos casos (5/15) não foram identificadas possíveis comorbidades nem diagnósticos diferenciais. Em outros 26,7% (4/15) foi identificada provável comorbidade com transtorno depressivo (6,7%), transtorno de ansiedade (13,3%) e, em um dos casos (6,7%), com ambos os transtornos. Nos 4 casos consideramos que o transtorno depressivo e/ou o transtorno de ansiedade não justificava na sua totalidade os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade, bem como o desempenho observado no WISC-IV. Dessa forma, concluímos tratar-se de comorbidade, e não de um diagnóstico diferencial.

Em 2 casos (13,3%) observamos possível associação do TDAH com alteração do processamento auditivo, já que na avaliação do WISC-IV os pacientes apresentaram desempenho rebaixado como um todo nas provas que exigem atenção e uso de memória operacional, porém, com um desempenho significativamente pior nas tarefas que exigem atenção auditiva (como “Dígitos”, “Sequência de números e letras” e “Aritmética”) em relação a tarefas que exigem atenção visual (como “Completar figuras”, “Código” e “Procurar símbolos”). Nesses casos, seria interessante complementar a investigação dos pacientes com uma avaliação do processamento auditivo, o que, infelizmente, não temos disponível em nosso serviço.

Em relação aos pacientes nos quais afastamos o diagnóstico de TDAH após terem completado a segunda etapa de avaliação, em 33,3% dos casos (3/9) foi identificado provável quadro de transtorno depressivo, já que completaram os critérios diagnósticos, de acordo com o DSM-5^[16]. Sabe-se

que os transtornos do humor são um importante diagnóstico diferencial quando se avalia um indivíduo com TDAH, já que sintomas depressivos como dificuldade de concentração, falta de interesse em realizar as atividades do dia a dia e fadiga, são sintomas que muitas vezes podem ser confundidos com déficit de atenção. Por outro lado, sensação de inquietação, que pode ser observada no transtorno depressivo, também pode ser confundida com sinais de hiperatividade.

Nesse grupo de pacientes, não observamos nenhum caso sugestivo de transtorno de ansiedade, apesar de este também ser um diagnóstico diferencial importante na avaliação do paciente com TDAH, já que o indivíduo com transtorno de ansiedade pode apresentar inquietação e baixo rendimento acadêmico, entre outros sinais que podem “mimetizar” sintomas de TDAH.

Em um dos indivíduos nos quais foi afastado o diagnóstico de TDAH identificamos possível quadro de alteração do processamento auditivo, já que seu desempenho como um todo nas provas que exigem maior atenção e memória operacional (do WISC-IV) foi bom, porém observamos um desempenho abaixo da média especificamente nas provas que exigem atenção auditiva (principalmente em “Dígitos” e “Sequência de números e letras”). Nesse caso, também seria interessante complementar a investigação com uma avaliação do processamento auditivo, a fim de se confirmar o possível diagnóstico diferencial.

Outro aspecto que buscamos avaliar nesse braço do estudo foi a possível associação com distúrbios do sono. Na maior parte dos indivíduos

que tiveram triagem inicial positiva houve relato de sintomas de desatenção (56,8% exclusivamente de desatenção e 27% com sintomas combinados). Uma possibilidade levantada inicialmente para explicar esse achado, seria a hipótese de que esses indivíduos obesos poderiam apresentar distúrbios respiratórios do sono e, conseqüentemente, sofrer de sonolência diurna, que muitas vezes pode dificultar a atenção dos indivíduos, conforme citado anteriormente. ^[66,67] Seguindo o mesmo raciocínio e com base na “*hypoarousal theory*” sugerida por Weingberg e Brunback, a sonolência excessiva poderia justificar os sintomas de hiperatividade observados nos demais indivíduos (16,2%) como uma possível estratégia para “não cair no sono” ^[68].

Por outro lado, há fortes evidências na literatura de que indivíduos portadores de TDAH apresentam maior prevalência de distúrbios do sono, quando comparados com controles sem TDAH. Dados de uma meta-análise publicada recentemente indicam que indivíduos portadores de TDAH tem maior risco de apresentar distúrbios respiratórios do sono, além de maior resistência em iniciar o sono, maiores índices de despertares noturno, maior dificuldade em despertar pela manhã e maiores taxas de sonolência diurna ^[122].

Tendo isso em vista, incluímos alguns questionamentos a respeito da qualidade do sono na segunda etapa da avaliação, com enfoque na presença de ronco noturno, uma vez que a ocorrência de ronco pode ser indicativa de aumento da resistência nas vias aéreas superiores e compõe um dos principais sintomas dos distúrbios respiratórios do sono (nos quais

se insere a apnéia obstrutiva do sono), que acometem cerca de 7% das crianças^[123].

Em trabalho publicado na revista *Pediatrics*, em 2011, Stein *et. al.* realizaram um levantamento com os pais de 472 crianças de 4 a 12 anos e observaram ocorrência de ronco diário em 12% dos casos. Outros 28% referiram ronco ocasional, enquanto 55% negaram ocorrência de ronco durante o sono. Os principais fatores relacionados com a ocorrência de ronco nesses indivíduos foram hipertrofia de tonsilas e/ou adenoide e obesidade^[124].

Considerando que todos os indivíduos avaliados neste braço do estudo apresentavam obesidade, esperávamos encontrar uma maior ocorrência de ronco na amostra. Conforme previsto, pouco mais da metade (54,2%) dos pacientes avaliados na segunda etapa tiveram relato de ronco frequente, 16,7% relato de ronco esporádico e em 29,2% dos casos o responsável negou ocorrência de ronco.

Entre os que relataram ronco frequente 3 já haviam realizado polissonografia. Em um dos indivíduos (ID 16), no qual posteriormente foi confirmado o diagnóstico de TDAH, o resultado da polissonografia foi normal, o que afastou a hipótese de distúrbio do sono neste caso. Nos outros dois indivíduos (ID 6 e ID 23) observamos alterações no exame de polissonografia que confirmaram a ocorrência de distúrbios do sono. No paciente identificado como ID 6, o exame evidenciou ocorrência de apnéia do sono moderada (com índice de 9 pausas respiratórias por hora), além da presença de índice acentuadamente elevado de movimentos periódicos de

membros (58,9/h). Considerando que a triagem inicial para TDAH foi positiva, porém o diagnóstico não se confirmou após a segunda etapa da avaliação, e que as triagens para depressão e ansiedade também foram negativas, podemos considerar que possivelmente, neste paciente, os sintomas decorrentes do distúrbio do sono foram responsáveis por “mimetizar” sintomas de TDAH. No paciente identificado como ID 23, o exame de polissonografia evidenciou a ocorrência de hipoventilação da obesidade, com elevação do índice de CO₂ exalado. Neste paciente também foi afastado o diagnóstico de TDAH após o término da avaliação. No que tange as possíveis comorbidades que poderiam justificar os sintomas de desatenção e hiperatividade, neste caso, observamos, além da ocorrência de distúrbio respiratório do sono, provável quadro depressivo (com critérios de depressão positivos pelo DSM).

Considerando apenas os indivíduos nos quais foi confirmado o diagnóstico de TDAH, em 46,7% houve relato de ronco frequente, frente a 13,3% com relato de ronco esporádico e 40% sem histórico de ronco.

Entre os indivíduos nos quais foi afastado o diagnóstico de TDAH, a ocorrência de ronco foi mais significativa: 66,7% referiram ronco frequente, 22,2% ronco esporádico e em apenas 11,1% (somente 1 dos 9 casos) ausência de ronco.

Com base nos dados expostos, consideramos que a presença de distúrbios respiratórios do sono não é suficiente para justificar a associação entre TDAH e obesidade nesses pacientes. O ideal, certamente, seria que todos realizassem exame de polissonografia a fim de avaliar detalhadamente

a qualidade do sono. Entretanto trata-se de um exame complexo e com alta demanda dentro do sistema hospitalar, o que impossibilitou sua realização neste momento.

6.3. Aspectos positivos e limitações do trabalho

Em relação aos aspectos positivos, conseguimos realizar um trabalho com uma abordagem bastante ampla, com duas frentes de avaliação, através das quais buscamos avaliar de maneira abrangente a possível associação entre TDAH e obesidade.

O braço do estudo que envolveu a avaliação dos pacientes seguidos no ambulatório de obesidade teve um desenho prospectivo, tanto as avaliações iniciais (primeira etapa) quanto as anamneses clínicas detalhadas (segunda etapa) foram realizadas pela mesma profissional e a aplicação da escala WISC-IV foi realizada por neuropsicólogas devidamente capacitadas e com experiência em TDAH. Houve uma padronização de forma que todos os indivíduos submetidos à segunda etapa de avaliação realizaram exatamente aos mesmos testes e protocolos.

Em relação ao braço do estudo que envolveu os pacientes com diagnóstico de TDAH, afastamos possíveis variáveis de confusão excluindo das análises todos os pacientes que fizeram uso de qualquer outra medicação que pudesse interferir no estado nutricional (como neurolépticos, antipsicóticos, antidepressivos, antiepilépticos, etc.) bem como portadores de comorbidades que pudessem influenciar nos resultados (como síndromes

genéticas, doenças endocrinológicas, insuficiência renal, cardiopatias, etc.). No que diz respeito ao cálculo da prevalência de sobrepeso/obesidade, a escolha do grupo controle, composto por indivíduos da mesma faixa etária, pareados por gênero, e com características socioeconômicas semelhantes (crianças e adolescentes moradores da cidade de São Paulo e frequentadores da rede pública de saúde) também foi um aspecto positivo do estudo. Além disso, estudamos o impacto exclusivo de uma medicação para o tratamento do TDAH: o metilfenidato, o que torna nossos resultados bastante consistentes.

Em relação às limitações do trabalho, o braço do estudo que envolveu os pacientes com diagnóstico de TDAH teve um desenho retrospectivo, as medidas de peso e estatura não foram realizadas pelo mesmo profissional, além de terem sido utilizados diferentes equipamentos (balanças e estadiômetros). Isso poderia gerar pequenas variações nas medidas antropométricas, porém acreditamos que tais variações não têm repercussões significativas nos resultados encontrados, uma vez que medidas de peso e estatura são bastante objetivas e fazem parte do dia a dia do médico. Outra limitação que podemos apontar é que a coleta de dados referentes aos pacientes com diagnóstico de TDAH abrangeu os anos de 2002 a 2014 e tivemos uma variação na prevalência de sobrepeso/obesidade na população nesse período. Por outro lado, a coleta dos dados do grupo controle ocorreu no “meio” desse período, entre 2009 e 2010, o que reduz o impacto dessa variável.

Em relação ao braço do estudo que envolveu a avaliação dos pacientes seguidos no ambulatório de obesidade a principal limitação se deu pelo fato de que 11 dos 37 pacientes que tiveram a triagem inicial positiva para TDAH não participaram da segunda etapa de avaliação, o que representou uma perda de quase 30% da amostra. Entretanto, o fato desses indivíduos não terem participado da segunda etapa de avaliação não muda o achado de que na amostra de obesos foi identificada uma maior prevalência de TDAH em relação à população geral, já que a ausência dos mesmos apenas impediu que identificássemos uma prevalência ainda maior.

Outra limitação importante desse braço do estudo foi o fato de não termos conseguido avaliar de maneira mais aprofundada a ocorrência de distúrbios do sono como um diagnóstico associado e/ou um diagnóstico diferencial na associação entre TDAH e obesidade. O ideal seria que todos os pacientes avaliados na segunda etapa da avaliação fossem submetidos ao exame de polissonografia. No entanto, a logística para realização desse exame e a alta demanda do mesmo dentro do serviço hospitalar impossibilitou sua realização neste momento. A opção por questionar os pais quanto à qualidade do sono e a ocorrência de ronco serviu como uma “triagem” para avaliar possíveis distúrbios do sono, mas certamente não é suficiente para diagnosticar ou afastar tais distúrbios.

Da mesma forma, nos casos em que foi levantada a suspeita de alteração do processamento auditivo, seria interessante que os pacientes fossem submetidos a uma avaliação completa do processamento auditivo, o que também não foi possível, visto que não temos esse exame disponível

em nosso serviço. Independente disso, o fato do indivíduo ser portador de desordem do processamento auditivo não afasta nem tão pouco confirma o diagnóstico de TDAH.

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos são bastante promissores e coincidem com estudos anteriores que sugerem uma provável associação entre TDAH e obesidade.

Em função do desenho do estudo, não é possível estabelecer uma relação causal entre as afecções, e sim apenas associativa.

Podemos apontar as seguintes conclusões desse trabalho:

- A prevalência de sobrepeso/obesidade observada na amostra de pacientes portadores de TDAH foi estatisticamente superior à observada no grupo controle.
- Na amostra de pacientes desse estudo o tratamento medicamentoso do TDAH com metilfenidato não teve impacto no crescimento estatural dos pacientes, independentemente do tempo de tratamento que receberam.
- Na amostra de pacientes desse estudo o tratamento medicamentoso do TDAH com metilfenidato promoveu uma redução no z-score de IMC dos indivíduos. Essa redução foi mais significativa nos indivíduos que se apresentavam nas faixas de sobrepeso/obesidade, o que nos leva a crer que nos pacientes portadores da comorbidade TDAH e obesidade o tratamento medicamentoso é importante não apenas no sentido de controlar os sintomas de TDAH mas também para auxiliar na redução do índice de massa corporal e, conseqüentemente, levar a uma melhora do estado nutricional destes indivíduos.
- Na amostra de pacientes desse estudo, a maior parte dos indivíduos eutróficos que receberam tratamento medicamentoso a base de

metilfenidato para tratamento do TDAH se manteve na faixa de peso normal (eutrofia), o que sugere que tal droga é bastante segura no sentido de não reduzir significativamente o peso desses indivíduos.

- A prevalência de TDAH observada na amostra de pacientes portadores de obesidade foi estatisticamente superior à observada na população geral (16,7% - 95% IC 8,97-24,37% vs 5,29% - 95% CI=5,01–5,56%).

8. ANEXOS

Anexo A: Curvas de “z-score” de IMC (*BMI-for-age*) e estatura (*Height-for-age*), para meninas (*girls*) e meninos (*boys*), desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (Fonte: *WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007* – <http://www.who.int/growthref/en>)

Anexo B: Questionário SNAP-IV

	Nem um pouco	Só um pouco	Bastante	Demais
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2. Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (p. ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado				
12. Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma				
14. Não pára ou freqüentemente está a "mil por hora".				
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez				
18. Interrompe os outros ou se intromete (p.ex. mete-se nas conversas / jogos).				
<i>Versão em Português validada por Mattos P et al, 2005.</i>				

Anexo C: Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC)

	Nunca é verdade sobre mim	Raramente é verdade sobre mim	Às vezes é verdade sobre mim	Freqüentemente é verdade sobre mim
Eu me sinto tenso ou nervoso	0	1	2	3
Eu costumo pedir permissão para fazer as coisas	0	1	2	3
Eu me preocupo que as outras pessoas dêem risada de mim	0	1	2	3
Eu fico com medo quando os meus pais saem	0	1	2	3
Sinto falta de ar	0	1	2	3
Eu fico atento se há algum perigo	0	1	2	3
A idéia de ficar longe de casa me assusta	0	1	2	3
Eu fico tremendo ou inquieto	0	1	2	3
Eu me esforço para obedecer meus pais e professores	0	1	2	3
Eu tenho medo que os outros meninos (ou meninas) gozem de mim	0	1	2	3
Eu tento ficar perto da minha mãe ou meu pai	0	1	2	3
Eu tenho tontura ou sensação de desmaio	0	1	2	3
Eu verifico as coisas antes de fazê-las	0	1	2	3
Eu me preocupo em ser chamado na classe	0	1	2	3
Eu me sinto desassossegado (sobressaltado)	0	1	2	3
Eu tenho medo que os outros achem que eu sou bobo	0	1	2	3
Eu deixo as luzes acesas à noite	0	1	2	3
Eu sinto dores no peito	0	1	2	3
Eu evito sair sem minha família	0	1	2	3
Eu me sinto estranho, esquisito, ou fora da realidade	0	1	2	3
Eu tento fazer coisas que vão agradar aos outros	0	1	2	3
Eu me preocupo com o que os outros pensam de mim	0	1	2	3
Eu evito assistir filmes ou programas de TV que assustam	0	1	2	3
Meu coração dispara ou "falha"	0	1	2	3
Eu evito as coisas que me aborrecem	0	1	2	3
Eu durmo junto de alguém da minha família	0	1	2	3
Eu me sinto inquieto e nervoso	0	1	2	3
Eu tento fazer tudo exatamente do jeito certo	0	1	2	3
Eu me preocupo em fazer alguma coisa boba ou que me deixe sem graça	0	1	2	3
Eu fico com medo quando ando de carro ou de ônibus	0	1	2	3
Eu sinto mal estar no estômago	0	1	2	3
Se eu fico aborrecido ou com medo, eu conto logo para alguém	0	1	2	3
Eu fico nervoso se eu tenho que fazer alguma coisa em público	0	1	2	3
Tenho medo de tempo ruim, escuridão, altura, animais ou insetos	0	1	2	3
Minhas mãos tremem	0	1	2	3
Eu preciso ter certeza que as coisas estão seguras	0	1	2	3
Eu tenho dificuldade em chamar outros meninos (ou meninas) para brincar comigo	0	1	2	3
Minhas mãos ficam suadas ou frias	0	1	2	3
Eu sinto vergonha	0	1	2	3

Anexo D: Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE- (PHQ-9)				
Durante as <u>últimas 2 semanas</u> , com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo? (Marque sua resposta com "✓")	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco Interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto — estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

For OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Se você assinalou qualquer um dos problemas, Indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade	Alguma dificuldade	Muita dificuldade	Extrema dificuldade
☐	☐	☐	☐

Desenvolvido pelos Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colegas, com um subsídio educacional da Pfizer Inc. Não é necessária permissão para reproduzir, traduzir, exibir ou distribuir.

Anexo E: Critérios diagnósticos de Depressão Maior segundo DSM 5

<p>A. No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração do funcionamento anterior.</p> <p>Pelo menos um dos sintomas é (1) Humor deprimido ou (2) Perda do interesse ou prazer.</p> <p>(1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias indicado por relato subjetivo (ex. sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (ex. chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.</p> <p>(2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros)</p> <p>(3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (ex. mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados.</p> <p>(4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias</p> <p>(5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)</p> <p>(6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.</p> <p>(7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)</p> <p>(8) Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).</p> <p>(9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.</p>	<p>B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto</p>
<p>C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p>	<p>D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (ex. droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (ex. hipotireoidismo).</p>

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. text rev. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2000.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. text rev. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1980.
3. Still GF. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lectures I-III. *Lancet*. 1902;159:1008-1012, 1077-1082;1163-8.
4. Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school-age child. Diagnosis and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1962;6:185-97.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 2nd ed. text rev. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1968.
6. Rohde LA, Biederman J, Busnello ED, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;6:716-22.
7. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2:104-13.
8. 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;164:942-8.
9. Floet AM, Scheiner C, Grossman L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev*. 2010;31:56-69.

10. Sharp SI, McQuillin A, Gurling HM. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropharmacology*. 2009;57:590-600.
11. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000;126:325-41.
12. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:19649-54.
13. Dalen L, Sonuga-Barke EJ, Hall M, Remington B. Inhibitory deficits, delay aversion and preschool AD/HD: implications for the dual pathway model. *Neural Plast*. 2004;11:1-11.
14. Faraone SV, Biederman J, Spencer J, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, Doyle AE. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*. 2000;148: 9-20.
15. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2000;105:1158-70.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
17. 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*. 2006;28:290-7.

18. The MTA Cooperative Group. 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;56:1073-86.
19. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, McCracken JT, Swanson JM, Lopez M; Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-57 .
20. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:994-1009.
21. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311:806-14.
22. Waring ME, Lapane KL. Overweight in Children and Adolescents in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a National Sample. *Pediatrics*. 2008;122:e1-e6.
23. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev*. 2005;6:123.
24. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. *Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Rio de Janeiro; 2010.

25. Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics*. 1985;75:807.
26. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:356-62.
27. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr*. 2003;143:506-11.
28. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Colditz GA. One-year changes in activity and in inactivity among 10- to 15-year-old boys and girls: relationship to change in body mass index. *Pediatrics*. 2003;111:836-43.
29. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, Robinson E, Waldie KE, Wild CJ, Mitchell EA. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child*. 2007;92:866-71.
30. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, Beasley R, Murphy R, Mitchell EA; ISAAC Phase Three Study Group. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. *PLoS One*. 2013;8:e74263.
31. Falbe J, Rosner B, Willett WC, Sonnevile KR, Hu FB, Field AE. Adiposity and different types of screen time. *Pediatrics*. 2013;132:e1497-505.
32. Gilbert-Diamond D, Li Z, Adachi-Mejia AM, McClure AC, Sargent JD. Association of a television in the bedroom with increased adiposity

- gain in a nationally representative sample of children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2014;168:427-34.
33. Chaput JP, Tremblay A. Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children? *Int J Pediatr Obes*. 2007;2:188-91.
 34. Flint J, Kothare SV, Zihlif M, Suarez E, Adams R, Legido A, De Luca F. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatr*. 2007;150:364-9.
 35. Sekine M, Yamagami T, Handa K, Saito T, Nanri S, Kawaminami K, Tokui N, Yoshida K, Kagamimori S. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev*. 2002;28:163-70.
 36. Jiang F, Zhu S, Yan C, Jin X, Bandla H, Shen X. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr*. 2009;154:814-8.
 37. Altenburg TM, Chinapaw MJ, van der Knaap ET, Brug J, Manios Y, Singh AS. Longer sleep--slimmer kids: the ENERGY-project. *PLoS One*. 2013;8:e59522.
 38. Hart CN, Carskadon MA, Considine RV, Fava JL, Lawton J, Raynor HA, Jelalian E, Owens J, Wing R. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics*. 2013;132:e1473-80.
 39. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150:618-22.
 40. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*. 2003;289:1813-9.

41. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ*. 2001;323:1280-4.
42. Falkner NH, Neumark-Sztainer D, Story M, Jeffery RW, Beuhring T, Resnick MD. Social, educational, and psychological correlates of weight status in adolescents. *Obes Res*. 2001;9:32-42.
43. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*. 2000;105:e15.
44. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod*. 1997;12(Suppl 1):1.
45. Spencer. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1460-9.
46. Biederman. Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1010-6.
47. Holtkamp K, Konrad K, Müller B, Heussen N, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Overweight and obesity in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:685-9.
48. Lam LT, Yang L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:584-90.
49. Yang R, Mao S, Zhang S, Li R, Zhao Z. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: a survey in Zhejiang Province, China. *BMC Psychiatry*. 2013;13:133.

50. Kim J, Mutyala B, Agiovlasitis S, Fernhall B. Health behaviors and obesity among US children with attention deficit hyperactivity disorder by gender and medication use. *Prev Med*. 2011;52:218-22.
51. Chen AY, Kim SE, Houtrow AJ, Newacheck PW. Prevalence of obesity among children with chronic conditions. *Obesity* (Silver Spring). 2010;8: 210-3.
52. Fliers EA, Buitelaar JK, Maras A, Bul K, Höhle E, Faraone SV, Franke B, Rommelse NN. ADHD is a risk factor for overweight and obesity in children. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34:566-74.
53. Altfas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. *BMC Psychiatry*. 2002;2:9.
54. Fleming. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in severely obese women. *Eat Weight Disord*. 2005;10:e10-3.
55. Alfnsson S, Parling T, Ghaderi A. Screening of adult ADHD among patients presenting for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:918-26.
56. Nazar BP, Pinna CM, Suwwan R, Duchesne M, Freitas SR, Sergeant J, Mattos P. ADHD Rate in Obese Women With Binge Eating and Bulimic Behaviors From a Weight-Loss Clinic. *J Atten Disord*. 2012. Aug 28. [Epub ahead of print] .
57. Gruss B, Mueller A, Horbach T, Martin A, de Zwaan M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a prebariatric surgery sample. *Eur Eat Disord Rev*. 2012;20:e103-7.
58. Agranat-Meged AN, Deitcher C, Goldzweig G, Leibenson L, Stein M, Galili-Weisstub E. Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. *Int J Eat Disord*. 2005;37:357-9.

59. Erermis S, Cetin N, Tamar M, Bukusoglu N, Akdeniz F, Goksen D. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? *Pediatr Int.* 2004;46:296-301.
60. Rojo L, Ruiz E, Domínguez JA, Calaf M, Livianos L. Comorbidity between obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: population study with 13-15-year-olds. *Int J Eat Disord.* 2006;39:519-22.
61. Koshy G, Delpisheh A, Brabin BJ. Childhood obesity and parental smoking as risk factors for childhood ADHD in Liverpool children. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2011;3:21-8.
62. Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B; Hölling H, Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21:39-49.
63. Cortese S, Faraone SV, Bernardi S, Wang S, Blanco C. Adult attention-deficit hyperactivity disorder and obesity: epidemiological study. *Br J Psychiatry.* 2013;203:24-34.
64. de Zwaan M, Gruss B, Müller A, Philippsen A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A. Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample. *Obes Facts.* 2011;4:204-11.
65. van Egmond-Fröhlich AW, Widhalm K, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables. *Int J Obes (Lond).* 2012;963-8.
66. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:869-94.

67. Cortese S, Konofal E, Dalla Bernardina B, Mouren MC, Lecendreux M. Does excessive daytime sleepiness contribute to explaining the association between obesity and ADHD symptoms? *Med Hypotheses*. 2008;70:12-6.
68. Weinberg WA, Brumback RA. Primary disorder of vigilance: a novel explanation of inattentiveness, daydreaming, boredom, restlessness, and sleepiness. *J Pediatr*. 1990;116:720-5.
69. Cortese S, Maffei C, Konofal E, Lecendreux M, Comencini E, Angriman M, Vincenzi B, Pajno-Ferrara F, Mouren MC, Dalla Bernardina B. Parent reports of sleep/alertness problems and ADHD symptoms in a sample of obese adolescents. *J Psychosom Res*. 2007;63:587-90.
70. Chervin RD, Ruzicka DL, Archbold KH, Dillon JE. Snoring predicts hyperactivity four years later. *Sleep*. 2005;28:885-90.
71. Johnson RJ, Gold MS, Johnson DR, Ishimoto T, Lanaspa MA, Zahniser NR, Avena NM. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgrad Med*. 2011;123:39-49.
72. Mattos P, Saboya E, Ayrão V, Segenreich D, Duchesne M, Coutinho G. Comorbid eating disorders in a Brazilian attention-deficit/hyperactivity disorder adult clinical sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26:248-50.
73. Docet MF, Larrañaga A, Pérez Méndez LF, García-Mayor RV. Attention deficit hyperactivity disorder increases the risk of having abnormal eating behaviours in obese adults. *Eat Weight Disord*. 2012;17:e132-6.
74. Nazar BP, Suwvan R, de Sousa Pinna CM, Duchesne M, Freitas SR, Sergeant J, Mattos P. Influence of attention-deficit/hyperactivity

- disorder on binge eating behaviors and psychiatric comorbidity profile of obese women. *Compr Psychiatry*. 2014;55:572-8.
75. Martínez de Velasco R, Barbudo E, Pérez-Templado J, Silveira B, Quintero J. Review of the association between obesity and ADHD. *Acta Esp Psiquiatr*. 2015;43:16-23.
76. Surman CB, Randall ET, Biederman J. Associations between attention deficit/hyperactivity disorder and bulimia nervosa: analysis of 4 case-control studies. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:351-4.
77. Cortese S, Isnard P, Frelut ML, Michel G, Quantin L, Guedeney A, Falissard B, Acquaviva E, Dalla Bernardina B, Mouren MC. Association between symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents. *Int J Obes(Lond)*. 2007;31:340-6.
78. Davis C, Levitan RD, Smith M, Tweed S, Curtis C. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach. *Eat Behav*. 2006;7:266-74.
79. Strimas R, Davis C, Patte K, Curtis C, Reid C, McCool C. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder, overeating, and body mass index in men. *Eat Behav*. 2008;9:516-8.
80. Beutel ME, Klockenbrink P, Wiltink J, Dietrich S, Thiede R, Fan J, Posner MI. Attention and executive functions in patients with severe obesity: A controlled study using the Attention Network Test. *Nervenarzt*. 2006;77:1323-4.
81. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry*. 2007;48:57-61.

82. Graziano PA, Bagner DM, Waxmonsky JG, Reid A, McNamara JP, Geffken GR. Co-occurring weight problems among children with attention deficit/hyperactivity disorder: the role of executive functioning. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:567-72.
83. Cortese S, Comencini E, Vincenzi B, Speranza M, Angriman M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and impairment in executive functions: a barrier to weight loss in individuals with obesity? *BMC Psychiatry*. 2013;13:286.
84. Pagoto SL, Curtin C, Lemon SC, Bandini LG, Schneider KL, Bodenlos JS, Ma Y. al. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:539-44.
85. Schweickert LA, Strober M, Moskowitz A. Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a case report. *Int J Eat Disord*. 1997;21:299-301.
86. Cortese S, Ramos Olazagasti MA, Klein RG, Castellanos FX, Proal E, Mannuzza S. Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics*. 2013;131:e1731-8.
87. Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, Hurtig T, Jarvelin MR, Rodriguez A. Childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:425-36.
88. Bazar KA, Yun AJ, Lee PY, Daniel SM, Doux JD. Obesity and ADHD may represent different manifestations of a common environmental oversampling syndrome: a model for revealing mechanistic overlap

- among cognitive, metabolic, and inflammatory disorders. *Med Hypotheses*. 2006;66:263-9.
89. Odent M. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: two facets of the same disease? *Med Hypotheses*. 2010;74(1):139-41.
90. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32(Suppl-iv):1-112.
91. Davis C. Psychobiological traits in the risk profile for overeating and weight gain. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(Suppl 2):S49-53.
92. Campbell BC, Eisenberg D. Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll Antropol*. 2007;31:33-8.
93. Liu LL, Li BM, Yang J, Wang YW. Does dopaminergic reward system contribute to explaining comorbidity obesity and ADHD? *Med Hypotheses*. 2008;70:1118-20.
94. Levitan RD, Masellis M, Basile VS, Lam RW, Kaplan AS, Davis C, Muglia P, Mackenzie B, Tharmalingam S, Kennedy SH, Macciardi F, Kennedy JL. The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: An evolutionary perspective. *Biol Psychiatry*. 2004;56:665-9.
95. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;116:103-25.

96. Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, Rapoport JL. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;132:109-25.
97. Mitsuyasu H, Hirata N, Sakai Y, Shibata H, Takeda Y, Ninomiya H, Kawasaki H, Tashiro N, Fukumaki Y. Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene (DRD4) with schizophrenia and personality traits. *J Hum Genet.* 2001;46:26-31.
98. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females. *Neuropsychobiology.* 2004;50:153-6.
99. Poston WS 2nd, Ericsson M, Linder J, Haddock CK, Hanis CL, Nilsson T, Aström M, Foreyt JP. D4 dopamine receptor gene exon III polymorphism and obesity risk. *Eat Weight. Disord.* 1998;3:71-7.
100. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS. Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001;357:354-7.
101. Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Muglia P, Basile VS, Jain U, Kaplan AS, Tharmalingam S, Kennedy SH, Kennedy JL. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:179-86.
102. Albayrak Ö, Pütter C, Volckmar AL, Cichon S, Hoffmann P, Nöthen MM, Jöckel KH, Schreiber S, Wichmann HE, Faraone SV, Neale BM, Herpertz-Dahlmann B, Lehmkuhl G, Sinzig J, Renner TJ, Romanos M, Warnke A, Lesch KP, Reif A, Schimmelmann BG, Scherag A, Hebebrand J, Hinney A; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Common obesity risk alleles in childhood attention-

- deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B:295-305.
103. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy ML. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889-94.
104. Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Thakur GA, Fortier ME, Schmitz N, Joober R. Association between obesity-related gene FTO and ADHD. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:E738-44.
105. Agranat-Meged A, Ghanadri Y, Eisenberg I, Ben Neriah Z, Kieselstein-Gross E, Mitrani-Rosenbaum S. Attention deficit hyperactivity disorder in obese melanocortin-4-receptor (MC4R) deficient subjects: a newly described expression of MC4R deficiency. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:1547-53.
106. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:15239-44.
107. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* 2000;19:1290-300.

108. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*. 2001;15:1748-57.
109. Shinawi M, Sahoo T, Maranda B, Skinner SA, Skinner C, Chinault C, Zascavage R, Peters SU, Patel A, Stevenson RE, Beaudet AL. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1272-80.
110. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990;86:184-92.
111. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res*. 1993;34:642-5.
112. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, Hechtman L, Epstein JN, Pelham WE, Abikoff HB, Newcorn JH, Molina BS, Hinshaw SP, Wells KC, Hoza B, Jensen PS, Gibbons RD, Hur K, Stehli A, Davies M, March JS, Conners CK, Caron M, Volkow ND. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1015-27.
113. Germinario EA, Arcieri R, Bonati M, Zuddas A, Masi G, Vella S, Chiarotti F, Panei P; Italian ADHD Regional Reference Centers. Attention-deficit/hyperactivity disorder drugs and growth: an Italian prospective observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23:440-7.

114. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr*. 2010;157:635-40, 640.e1.
115. Peyre H, Hoertel N, Cortese S, Acquaviva E, Limosin F, Delorme R. Long-term effects of ADHD medication on adult height: results from the NESARC. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:1123-4.
116. Levy LD, Fleming JP, Klar D. Treatment of refractory obesity in severely obese adults following management of newly diagnosed attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:326-34.
117. March, JS. *Multidimensional Anxiety Scale for Children technical manual*. Toronto, ON: Multi-Health Systems Inc; 1997.
118. Nunes MM. *Validade e confiabilidade da escala multidimensional de ansiedade para crianças (MASC)*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.
119. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606-13.
120. Kaufman AS, Mascolo JT. Test review: Wechsler intelligence scale for children, fourth edition (WISCIV). *J Psychoeduc Assess*. 2006;24:278-95.
121. Prifitera A, Dersh J. Base rates of WISC-III diagnostic subtest patterns among normal, learning-disabled, and ADHD samples. In: Bracken BA, McCall RS, editors. *Wechsler Intelligence Scale for Children*. 3rd ed. Brandon: Clinical Psychology Publishing Co; 1993. p.43-55.

122. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:894-908.
123. Ferreira VR, Carvalho LB, Ruotolo F, de Moraes JF, Prado LB, Prado GF. Sleep disturbance scale for children: translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Med*. 2009;10:457-63.
124. Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics*. 2001;107(4):E60.

APÊNDICES

Apêndice 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

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: "AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"
2. PESQUISADOR : Dr. Erasmo Barbante Casella
CARGO/FUNÇÃO: Médico do Instituto da Criança do HCFMUSP INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº . 41485
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- 1 Essas informações estão sendo fornecidas para participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a correlação entre duas doenças com grande importância no contexto atual da pediatria: o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a obesidade. A obesidade consiste em uma das principais epidemias da atualidade. Sabe-se que o excesso de peso leva a repercussões tanto para a saúde física quanto mental. O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio comportamental caracterizado pela combinação de déficit de atenção, hiperatividade e impulsividade, que leva a prejuízos nos âmbitos familiar, escolar e social.
- 2 Nos últimos anos diversos estudos tem demonstrado maior prevalência de TDAH entre pacientes obesos e vice-versa. Esta pesquisa pretende avaliar se esta associação também é encontrada em crianças brasileiras, em seguimento no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 3 Para tanto, os pacientes que fazem seguimento no ambulatório de TDAH do Instituto da Criança do HC-FMUSP serão avaliados quanto ao seu peso e estatura durante uma consulta de rotina, a fim de que possamos calcular o índice de massa corporal (IMC). O valor do IMC indica se o indivíduo se apresenta dentro do peso normal para a idade ou se está abaixo ou acima do peso esperado.
- 4 Por outro lado, os pacientes que fazem seguimento no ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do HC-FMUSP serão avaliados quanto à presença de sintomas de Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade (TDAH). Para tanto, os pais ou responsáveis pelo paciente deverão preencher o questionário SNAP-IV, que consta de 18 afirmações a respeito do comportamento da criança no dia-a-dia, para as quais os pais ou responsáveis devem atribuir a melhor resposta entre: “nem um pouco”, “só um pouco”, “bastante” e “demais”. Considera-se que a criança ou adolescente apresenta mais sintomas de desatenção do que o esperado se entre os itens 1 a 9 houver 6 ou mais respostas “bastante” ou “demais”. Considera-se que a criança ou adolescente apresenta mais sintomas de hiperatividade e impulsividade do que o esperado se entre os itens 10 a 18 houver 6 ou mais respostas “bastante” ou “demais”. As crianças que apresentarem sintomas sugestivos de TDAH com base no questionário preenchido pelos pais deverão ter um questionário preenchido também por um professor da escola que a criança frequenta. Esse questionário poderá ser entregue aos pesquisadores responsáveis pela pesquisa, via e-mail ou pessoalmente na consulta ambulatorial subsequente.

Nas crianças com sintomas compatíveis com TDAH, tanto no questionário preenchido pelos responsáveis quanto no preenchido pelos professores, será aplicado o questionário MASC para avaliar se a mesma apresenta sintomas de ansiedade, quadro que, assim como o TDAH, também dificulta a atenção e pode provocar sintomas de hiperatividade. O questionário MASC é composto por 39 afirmações e deve ser preenchido pela própria criança/adolescente, escolhendo a melhor resposta para cada uma das afirmações entre:

“nunca é verdade sobre mim”, “raramente é verdade sobre mim”, “às vezes é verdade sobre mim” e “frequentemente é verdade sobre mim”. Seu preenchimento demora em média 25 minutos.

- 5 Não haverá nenhum benefício direto para os pacientes que participarem do estudo.
- 6 Em qualquer etapa do estudo, o participante poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Erasmo Barbante Casella que pode ser encontrado no Instituto da Criança, situado na Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647, São Paulo - SP - Brasil CEP - 05403.000 - Telefone (11) 3069 8500. 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
- 7 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.
- 8 As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
- 9 O participante tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas.
- 10 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.
- 11 Os pesquisadores responsáveis se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) ENTRE CRIANÇAS OBESAS E DA PREVALÊNCIA DE OBESIDADE ENTRE PACIENTES COM TDAH, EM SEGUIMENTO NO INSTITUTO DA CRIANÇA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP"

Eu discuti com o Dr. Erasmo Barbante Casella 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 do paciente / representante legal

Data ____ / ____ / ____

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 ____ / ____ / ____

Apêndice 2: Aprovação do projeto pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0308/11

Título: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) ENTRE CRIANÇAS OBESAS E DA PREVALÊNCIA DE OBESIDADE ENTRE PACIENTES COM TDAH, EM SEGUIMENTO NO INSTITUTO DA CRIANÇA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP

Pesquisador Responsável: Dr. Erasmo Barbante Casella

Pesquisador Executante: Mariana Facchini Granato

Departamento: PEDIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 17/08/2011, o protocolo acima,

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 18 de Agosto de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq