

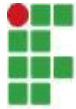
INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

LAURA FERREIRA ROCHA

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE:  
POTENCIAIS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO E PERFIL DOS  
USUÁRIOS DE RITALINA EM UM MUNICÍPIO DO PARANÁ**

LONDRINA

2019



INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

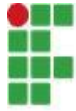
LAURA FERREIRA ROCHA

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE:  
POTENCIAIS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO E PERFIL DOS  
USUÁRIOS DE RITALINA EM UM MUNICÍPIO DO PARANÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade  
Relatório de Pesquisa, apresentado ao curso  
Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino  
Médio do Instituto Federal do Paraná.

LONDRINA

2019



## FOLHA DE APROVAÇÃO

LAURA FERREIRA ROCHA

### TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: POTENCIAIS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO E PERFIL DOS USUÁRIOS DE RITALINA EM UM MUNICÍPIO DO PARANÁ

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade Relatório de Pesquisa, apresentado ao Curso Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino Médio do Instituto Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Técnico em Biotecnologia.

---

Prof<sup>a</sup> Ariela Oliveira Holanda

---

Prof<sup>o</sup> Augusto Luengo Pereira Nunes

---

Prof<sup>a</sup> Luciana Fernandes de Oliveira

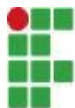
Londrina, 11 de novembro de 2019.



Há dois anos eu e meu grupo de trabalho estávamos prestes a decidir o tema de um projeto a ser desenvolvido durante seis meses. Nessa época, ouvia meus familiares falando sobre o diagnóstico de TDAH de uma pessoa muito especial em minha vida.

Mas o que é o TDAH? O que ele causa? Essas foram as primeiras dúvidas que vieram à minha cabeça. Decidi, então, sugerir o TDAH como tema do projeto. Dois anos se passaram e produzimos dois projetos sobre o TDAH. Hoje tenho muita alegria em finalizar o terceiro, meu trabalho de conclusão de curso.

*Dedico esse trabalho ao meu primo Gabriel, meu irmãozinho do coração, à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã.*



## AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de agradecer a pessoas muito especiais em minha vida e pessoas que colaboraram diretamente e indiretamente para a realização deste trabalho. Sendo assim, agradeço imensamente à minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Ariela Oliveira Holanda, que acolheu minha ideia de trabalho, ensinando-me muito mais do que estatística, mas também sobre confiança e dedicação. Uma mulher incrível que tornou-se uma amiga querida.

Ao meu coorientador, Prof<sup>o</sup> Daniel Limeira, pelas importantes contribuições que apenas acrescentaram à qualidade desta pesquisa.

À minha mãe, Josiane Aparecida Ferreira Rocha, meu exemplo de vida. Obrigada por me ajudar de todas as formas possíveis, tanto com suas maravilhosas técnicas de Excel, quanto com todo o carinho e apoio.

Ao meu namorado, Gustavo Odelon Wagner que caminhou ao meu lado, não deixando faltar carinho quando tudo era pressão.

À minha irmã e meu pai, pelo carinho e apoio constante.

À minha tia, Sirley Ferreira, que colaborou imensamente para a coleta de dados na Secretaria. Obrigada por fazer questão de que eu conseguisse coletar tudo a tempo e por me acolher e me acompanhar em todos os 12 dias de coleta.

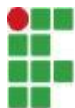
A todos da Secretaria Municipal, que abriram as portas para meu trabalho. Espero que esta pesquisa tenha contribuído de alguma forma para vocês.

À Mônica, por toda a ajuda com as normas da ABNT e correções.

À Professora Kátia, por todas as conversas e reflexões ao longo do curso.

Aos meus queridos amigos e colegas de sala, pelos quatro anos que passamos juntos, crescendo e evoluindo lado a lado.

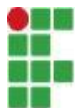
Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica aos estudantes de Ensino Médio (PIBIC Jr), pela aprovação no edital N.05/2019.



## RESUMO

Nos últimos anos o número de diagnósticos de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) aumentou consideravelmente. O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento humano presente em 5% das crianças e em 2,5% dos adultos. Nessa condição, o paciente apresenta sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, em um grau que são inconsistentes com o nível do desenvolvimento e tem impacto negativo diretamente em suas atividades cotidianas. Não há marcador biológico diagnóstico do transtorno, entretanto, estudos vêm sendo desenvolvidos no intuito de explorar potenciais biomarcadores do transtorno que futuramente possam contribuir para um diagnóstico mais preciso. Além disso, houve um crescimento considerável na produção de Ritalina no Brasil. Este medicamento é um estimulante do sistema nervoso central prescrito proeminentemente para o tratamento do TDAH. Tendo em vista que milhares de crianças estão fazendo uso de um medicamento de tarja preta do qual ainda não se sabe ao certo os efeitos a longo prazo, faz-se necessário conhecer as características dessa população que possui o diagnóstico de TDAH e faz uso de Ritalina. Dessa forma, é possível compreender as demandas e os desafios dos pacientes com TDAH e, então, propor programas e políticas públicas que visem melhorar a qualidade de vida dessas pessoas. Sendo assim, este trabalho tem por objetivos identificar biomarcadores que podem estar associados ao TDAH que vem sendo estudados na América Latina e mapear a população com TDAH inscrita no programa de distribuição de Ritalina da Secretaria Municipal de Saúde de um município do Paraná. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática seguindo as recomendações metodológicas da declaração PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), utilizando-se a base de dados SciELO. Além disso, foram coletados dados dos potenciais beneficiários do programa de distribuição gratuita de Ritalina. Os dados coletados foram submetidos a uma análise exploratória e uma análise de correlações bivariadas por meio do software *IBM SPSS Statistics*. Observou-se que biomarcadores moleculares e eletroencefalográficos estiveram associados ao TDAH. Além disso, as análises realizadas demonstraram que crianças ainda muito jovens estão fazendo uso da Ritalina. Constatou-se, também, a necessidade de implementação de outras intervenções simultâneas ao tratamento psicofarmacológico com a Ritalina.

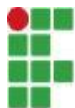
**Palavras-chave:** Biomarcadores. Diagnóstico. Mapear. Ritalina. TDAH.



## ABSTRACT

*In recent years the number of diagnoses of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) has increased considerably. ADHD is a human neurodevelopmental disorder present in 5% of children and 2.5% of adults. In this condition, the patient has symptoms of inattention and/or hyperactivity-impulsivity to a degree that are inconsistent with the level of development and have a negative impact directly on their daily activities. There is no diagnostic biological marker of the disorder, however, studies have been developed in order to explore potential biomarkers of the disorder that may contribute to a more accurate diagnosis in the future. In addition, there was considerable growth in Ritalin production in Brazil. This medicine is a central nervous system stimulant prescribed prominently for the treatment of ADHD. Given that thousands of children are taking a black-stripe drug that is not yet known for its long-term effects, it is necessary to know the characteristics of this ADHA population taking Ritalin. Thus, it is possible to understand the demands and challenges of patients with ADHD and then propose programs and public policies aimed at improving the quality of life of these people. Thus, this study aims to identify biomarkers that may be associated with ADHD being studied in Latin America and map the population with ADHD enrolled in the Ritalin distribution program of the Municipal Health Secretariat of a city of Paraná. To this end, a systematic review was conducted following the methodological recommendations of the PRISMA statement (Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyzes) using the SciELO database. In addition, data were collected from potential beneficiaries of the free Ritalin distribution program. The collected data were subjected to exploratory analysis and bivariate correlation analysis using the IBM SPSS Statistics software. Molecular and electroencephalographic biomarkers were found to be associated with ADHD. In addition, the analyzes performed showed that very young children are taking Ritalin. It was also noted the need to implement other simultaneous interventions to psychopharmacological treatment with Ritalin.*

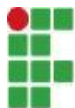
**Key-words:** *Biomarkers. Diagnosis. Map. Ritalin. ADHD*



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – COMPOSIÇÃO DE UM NUCLEOTÍDEO DE DNA.	21
FIGURA 2 – ESTRUTURA DE FITA DUPLA DO DNA E SUAS INTERAÇÕES MOLECULARES.	22
FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO DOS PROCESSOS DE REPLICAÇÃO, TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DE DNA.	23
FIGURA 4 – TRÊS REGIÕES PRIMÁRIAS DO mRNA.	24
FIGURA 5 – REPRESENTAÇÃO DOS POLIMORFISMOS MAIORES QUE O POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO.	26
FIGURA 6 – MECANISMO DE AÇÃO DO METILFENIDATO.	28
FIGURA 7 – REGIÕES PADRONIZADAS DO SISTEMA 10-20.	31
FIGURA 8 – ILUSTRAÇÃO DAS ONDAS ALFA, BETA, TETA E DELTA.	31
FIGURA 9 – ANATOMIA ENCEFÁLICA.	32
FIGURA 10 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS.	34
FIGURA 11 – FLUXOGRAMA PRISMA.	38
FIGURA 12 – REPRESENTAÇÃO DOS MECANISMOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA E IMEDIATA.	48
FIGURA 13 – DADOS COLETADOS DAS “FICHA DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH”.	53





## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3' UTR – 3' *Untranslated Region*

5' UTR – 5' *Untranslated Region*

A – Adenina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*

BF – Bolsa Família

BPC – Benefício de Prestação Continuada

C – Citosina

CID – Classificação Internacional de Doenças

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Cismepar – Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema

CNS – Cartão Nacional de Saúde

COMT – Catecol-O-Metiltransferase

D4 – Proteína receptora de dopamina 4

D5 – Proteína receptora de dopamina 5

DAT ou SLC6A3 – Proteína transportadora de dopamina

DAT1 – Gene codificador da proteína transportadora de dopamina

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DNA – *Deoxyribonucleic Acid*

DP – Desvio Padrão

DRD4 – Gene codificador da proteína receptora de dopamina D4

DRD5 – Gene codificador da proteína receptora de dopamina D5

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EEG – Eletroencefalografia

EF – Ensino Fundamental

EM – Ensino Médio

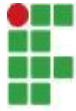
FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

G – Guanina

HRR – *Haplotype Relative Risk*

HU – Hospital Universitário

IC – Intervalo de Confiança



In/del – Inserção/deleção

M - Média

MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed*

mRNA – *Messenger RNA*

pb – Par de bases

PB – Potencial Beneficiário

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PMTR – Programa Municipal de Transferência de Renda

PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

RNA – *Ribonucleic Acid*

RS – Revisão Sistemática

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

SERT – Gene codificador da proteína transportadora de serotonina

SERT ou 5-HTT – Proteína transportadora de serotonina

SMS – Secretaria Municipal de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*

T – Timina

TEA – Transtorno do Espectro Autista

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

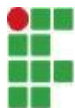
TDT – Teste de Desequilíbrio de Transmissão

TO – Terapia Ocupacional

TOD – Transtorno Opositor Desafiador

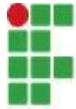
U – Uracila

VNTR – *Variable Number of Tandem Repeats*



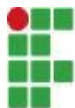
## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1 TEMA	12
1.2 PROBLEMA	13
1.3 HIPÓTESE	14
1.4 OBJETIVOS GERAIS	14
1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
1.6 JUSTIFICATIVA	15
<b>2 ESTUDO 1</b>	<b>16</b>
2.1 DESENVOLVIMENTO	16
2.1.1 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE	16
2.1.2 DIAGNÓSTICO DO TDAH	17
2.1.3 FATORES DE RISCO DO TDAH	18
2.1.4 BIOTECNOLOGIA E BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO TDAH	19
2.1.5 REVISÃO SISTEMÁTICA E SCIELO	33
2.2 METODOLOGIA	35
2.2.1 PRISMA	35
2.2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	36
2.2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	37
2.2.4 ANÁLISE DOS ESTUDOS	38
2.3 ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS	39
2.3.1 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS	39
2.3.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	44
<b>3 ESTUDO 2</b>	<b>47</b>
3.1 DESENVOLVIMENTO	47
3.1.1 TRATAMENTOS PARA O TDAH	47
3.1.2 CONTEXTOS SOCIOECONÔMICO, ESCOLAR E FAMILIAR	49
3.1.3 PROGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO GRATUITA DE RITALINA	50
	11



Ministério da Educação

3.1.4 BIOESTATÍSTICA	51
3.2 METODOLOGIA	52
3.2.1 COLETA DOS DADOS	52
3.2.2 TRATAMENTO DOS DADOS	54
3.2.3 ANÁLISE DOS DADOS	58
3.3 ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS	58
3.3.1 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS	58
3.3.1.1 ANÁLISE DESCRITIVA	58
3.3.1.2 CORRELAÇÕES	63
3.3.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	67
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>78</b>



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 TEMA

O presente estudo foi desenvolvido com base em diferentes aspectos envolvidos no diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). O TDAH é um transtorno que afeta grande parte da população logo nos primeiros anos da infância/adolescência e que pode ainda ter seus sintomas prolongados durante a vida adulta. Um dos tratamentos indicados para o TDAH é o farmacológico, realizado com base em psicoestimulantes (FARAONE *et al.*, 2015).

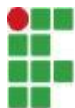
O diagnóstico desse transtorno enfrenta diversas controvérsias, por ser baseado em sintomas comportamentais. Mesmo após o diagnóstico do TDAH, o tratamento farmacológico não é recomendado como única forma de tratamento, sendo necessárias outras abordagens terapêuticas. Nesse sentido, o contexto escolar e familiar, do indivíduo com TDAH, possuem importante interferência na progressão do transtorno (FONSECA; MUSZKAT; RUZUTTI, 2012).

Diante disso, este estudo aborda possibilidades de tornar o diagnóstico do TDAH mais preciso e investiga possíveis características da população com TDAH que devem ser colocadas em pauta para que sejam tomadas decisões mais assertivas após o diagnóstico. Para isso, esta pesquisa compreendeu a realização de dois diferentes estudos: Estudo 1 e Estudo 2.

### 1.2 PROBLEMA

Nos últimos anos, o número de diagnósticos de TDAH aumentou significativamente (MISSAWA; ROSSETTI, 2014). Esse aumento traz, ao foco de discussões e estudos, questões como a confiabilidade do diagnóstico, bem como a investigação acerca de intervenções e tratamentos aplicados aos indivíduos portadores do transtorno.

Atualmente, o diagnóstico do TDAH é realizado com base em um conjunto de critérios comportamentais, o que confere algum grau de subjetividade ao diagnóstico e, conseqüentemente, provoca controvérsias. Sendo assim, a identificação do TDAH logo na infância, para que se tenham os devidos cuidados o



quanto antes, é, por vezes, difícil. Isso porque o método diagnóstico necessita da constatação de características comportamentais, que podem aparecer de formas sutis, e de uma aferição, ainda que, minimamente, subjetiva dessas características.

Se, por um lado, o transtorno pode ser de difícil diagnóstico, por outro, o nível de influência dos fatores ambientais no TDAH é alvo de constantes investigações. Entre esses fatores, estão inseridos os contextos familiar e escolar. Eles constituem fatores decisivos para que a qualidade de vida dos indivíduos seja elevada e para que não haja prejuízos em seu desenvolvimento pessoal, acadêmico e profissional, ou para que esses prejuízos sejam minimizados.

Por conseguinte, este trabalho busca investigar como a Biotecnologia pode auxiliar no diagnóstico do TDAH e quais são as características escolares, familiares e de saúde da população com esse transtorno.

### 1.3 HIPÓTESE

Por se tratar de um estudo descritivo de cunho exploratório, este trabalho não apresenta hipótese.

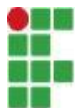
### 1.4 OBJETIVOS GERAIS

Com o intuito de lidar com com ambas as questões envolvidas no TDAH, isto é, as limitações no diagnóstico e os caminhos que percorrem os indivíduos já diagnosticados, este estudo possui dois objetivos gerais, cada um deles correspondendo, respectivamente, aos Estudos 1 e 2:

1. Identificar e descrever os biomarcadores que podem estar associados ao TDAH, particularmente com base na literatura disponibilizada na SciELO.
2. Mapear a população com TDAH inscrita, no ano de 2018, no programa de distribuição de Ritalina da Secretaria Municipal de Saúde de um município do Paraná.

### 1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do primeiro objetivo geral são:



- Investigar possíveis biomarcadores associados ao desenvolvimento do TDAH;
- Classificar os biomarcadores identificados com base em critérios de semelhança entre eles.

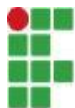
No que diz respeito ao segundo objetivo geral, são objetivos específicos:

- Coletar os dados contidos nas “FICHAS DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH” da Secretaria Municipal de Saúde, referentes ao ano de 2018;
- Selecionar e tabular os dados retirados das fichas, referentes a idade do paciente; situação educacional; composição familiar; e situação de saúde;
- Categorizar os dados coletados, segundo critérios de semelhanças e diferenças;
- Descrever o perfil sociodemográfico da amostra obtida;
- Descrever características relacionadas à escolaridade da amostra obtida;
- Investigar possíveis correlações entre as variáveis categorizadas.

## 1.6 JUSTIFICATIVA

Embora o conhecimento científico atual ateste a ausência de marcadores biológicos para o diagnóstico de TDAH, estudos vêm sendo desenvolvidos no intuito de descobrir possíveis associações entre variáveis genéticas e o desenvolvimento do transtorno (GENRO, *et al.*, 2008; OLIVEIRA, 2011; SILVA *et al.*, 2009). Esse cenário lança luz a uma possibilidade de discussão sobre questões de hereditariedade associadas ao TDAH. Nesse sentido, a Biotecnologia pode se mostrar útil, pois tem apresentado avanços na área da Biologia Molecular que podem auxiliar na identificação desses fatores biológicos associados ao TDAH e, possivelmente, contribuir para a caracterização do transtorno, bem como para seu diagnóstico. Ainda que existam alguns fatores biológicos intimamente associados ao desenvolvimento do transtorno, a medida da influência desses fatores é ainda desconhecida ou pouco explorada.

Além disso, diante do impacto que as características familiares e escolares podem ter no diagnóstico do transtorno e, conseqüentemente, em seu tratamento, descrever essas características é fundamental para que se possa pensar políticas públicas efetivas. A descrição desses fatores, aliada à realização de análises que



busquem possíveis correlações entre elas e o diagnóstico/tratamento do TDAH podem subsidiar debates sobre políticas públicas, bem como fomentar linhas de pesquisa que possam ampliar ou refutar as possíveis conclusões do estudo proposto.

Dessa forma, ressalta-se a necessidade de investigar o contexto de estudo da etiologia do TDAH, além de entender em que medida aspectos como os familiares e escolares interferem no percurso de indivíduos afetados pelo transtorno. Tendo isso em vista, faz-se necessário caracterizar, sistematizar, identificar e reunir fatores biológicos, de maior relevância, associados ao TDAH, bem como informações relevantes sobre pessoas com este transtorno.

## 2 ESTUDO 1

### 2.1 DESENVOLVIMENTO

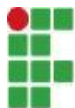
#### 2.1.1 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento humano que se inicia na infância. Para que sejam diagnosticados com TDAH, os pacientes devem apresentar sintomas que persistam por mais de seis meses. Esses sintomas incluem desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Esse transtorno é classificado como uma síndrome (FARAONE *et al.*, 2015), ou seja, um conjunto de sinais e sintomas clínicos que ocorrem simultaneamente e que são de origem multifatorial. Não obstante, o TDAH é referido como transtorno por se tratar de uma condição de ordem psicológica/mental (MOREIRA FILHO; OLIVEIRA, 2016).

O TDAH possui três subtipos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado. Caracteriza-se a remissão parcial do transtorno quando todos os sintomas foram apresentados pelo indivíduo no passado, mas nem todos se apresentaram nos últimos 6 meses. Entretanto, aqueles que ainda se apresentam causam prejuízos em seu funcionamento social, acadêmico





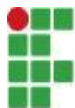
e profissional. Além disso, o TDAH pode ser especificado, quanto à gravidade atual, em leve, moderada ou grave (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Segundo a American Psychiatric Association (2014), o TDAH ocorre em cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos. De modo geral, a prevalência do TDAH é de 5%, sendo mais frequente no sexo masculino do que no feminino (WAGNER; ROHDE; TRENTINI, 2016).

A síndrome é associada à regulação de determinadas funções cerebrais e comportamentos relacionados. Regiões corticais, estruturas subcorticais, circuitos de neurotransmissores, bem como redes de controle executivo, de recompensa, de alerta e de modo padrão, são mecanismos cerebrais envolvidos no TDAH. Esses mecanismos atuam no desempenho de funções importantes como tomadas de decisões, planejamento estratégico, respostas motoras, processamento de recompensa, funcionamento executivo, entre outros (FARAONE *et al.*, 2015).

Tendo em vista os mecanismo cerebrais envolvidos e os comportamentos associados, existem características que podem estar relacionadas ao TDAH, apoiando o diagnóstico, como: atrasos leves no desenvolvimento linguístico, motor ou social; baixa tolerância à frustração, irritabilidade ou labilidade do humor; desempenho acadêmico ou profissional prejudicado; e problemas cognitivos em testes de atenção, função executiva ou memória (que não são suficientemente sensíveis ou específicos para servirem como índices diagnósticos) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A progressão desse transtorno se dá de formas diferentes ao longo da vida do indivíduo. Os sintomas do TDAH são perceptíveis logo nos primeiros anos do ensino fundamental. Durante a infância, hiperatividade e problemas na fala, linguagem e coordenação motora são sintomas marcantes desse transtorno. Já na adolescência, o TDAH é expresso por completo. Comorbidades psiquiátricas, reprovações escolares, rejeição social, disfunções neurocognitivas e, possivelmente, tabagismo manifestam-se entre a infância e a adolescência. Na idade adulta, os sintomas de hiperatividade-impulsividade regridem, enquanto os sintomas de desatenção intensificam-se. Nesse estágio, os riscos de abuso de substâncias, baixa auto-estima e incapacidade social são maiores (FARAONE *et al.*, 2015).

### 2.1.2 DIAGNÓSTICO DO TDAH

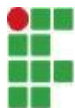


A infinidade de fatores e contextos associados aos sintomas do TDAH torna seu diagnóstico delicado e complexo. O diagnóstico do transtorno é fundamentalmente clínico, realizado com base em uma série de critérios preestabelecidos, presentes em sistemas como o DSM-5 (5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) e a CID-10 (10ª edição da Classificação Internacional de Doenças). Embora utilizem nomenclaturas diferentes para o transtorno (transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, no DSM-5; e transtornos hipercinéticos, na CID-10), os critérios diagnósticos desses dois sistemas são relativamente semelhantes (ROHDE; HALPERN, 2004).

O diagnóstico do TDAH se dá por meio de uma série de entrevistas realizadas com o paciente e seus pais ou responsáveis. Além de tais entrevistas, recomenda-se a realização de uma análise do funcionamento escolar, de comorbidades psiquiátricas e uma revisão do histórico médico, psicossocial e familiar do paciente. Nesse processo, pais e professores preenchem escalas de avaliação dos comportamentos apresentados pelos pacientes. Essa ferramenta é útil para apoiar o diagnóstico do TDAH, embora não seja indicada como único meio de realização do mesmo. Ainda podem ser realizados testes psicológicos e neuropsicológicos, que não são obrigatórios, mas podem contribuir para o entendimento de casos de déficits intelectuais ou de aprendizagem do paciente com TDAH (WAGNER; ROHDE; TRENTINI, 2016).

### 2.1.3 FATORES DE RISCO DO TDAH

Embora a etiologia do TDAH ainda não seja completamente conhecida, existem fatores de risco associados ao desenvolvimento desse transtorno. Esses fatores são classificados em: temperamentais; ambientais; modificadores de curso; e genéticos/fisiológicos. Entre eles estão baixo peso ao nascer; tabagismo durante a gestação; exposição à neurotoxina, ou ao álcool; história de abuso infantil; entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Especificamente, quanto aos fatores de risco genéticos, existem estudos que relacionam genes específicos com o transtorno (GENRO, *et al.*, 2008; OLIVEIRA, 2011; SILVA *et al.*, 2009), pelo



fato de o TDAH apresentar uma herdabilidade substancial (FARAONE; LARSSON, 2019).

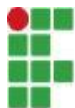
Segundo a American Psychiatric Association (2014), não existe marcador biológico para o diagnóstico do transtorno, sendo os os fatores citados insuficientes para constituírem fatores causais. Em contrapartida, os estudos descritos evidenciam a presença de fatores biológicos associados ao desenvolvimento do transtorno.

Conhecer os prováveis genes de suscetibilidade do TDAH é imprescindível, visto que a informação genética contribui para uma melhor caracterização dos diferentes tipos do transtorno e para a determinação de tratamentos mais específicos e efetivos. Além disso, a identificação precoce de vulnerabilidade ao TDAH pode subsidiar o desenvolvimento de estratégias de prevenção (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002).

#### 2.1.4 BIOTECNOLOGIA E BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO TDAH

A subjetividade do atual diagnóstico do TDAH coloca em pauta a necessidade de elaboração de testes capazes de conferir maior precisão e homogeneidade a esse diagnóstico (MISSAWA; ROSSETTI, 2014). Nessa perspectiva, marcadores biológicos associados ao TDAH têm sido amplamente estudados (FARAONE; LARSSON, 2019; GENRO, *et al.*, 2008; GUIMARÃES, 2009; ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002; SILVA *et al.*, 2009; SNYDER *et al.*, 2015). Dentre esses biomarcadores, destacam-se os moleculares e os eletroencefalográficos.

Os marcadores biológicos, ou biomarcadores, são quaisquer características mensuráveis que reflitam a interação entre um sistema biológico e um risco potencial (químico, físico ou biológico). Essa resposta pode ser medida em seus aspectos funcionais, fisiológicos e bioquímicos (em escala celular e molecular). De forma geral, existem três tipos de biomarcadores: de exposição, de efeito e de susceptibilidade. O biomarcador de exposição é um composto químico (ou seu metabólito) ou um produto da interação entre uma molécula ou célula-alvo que pode ser mensurado em um organismo. O biomarcador de efeito, por sua vez, é uma alteração mensurável de um fator endógeno que parece estar relacionado a uma disfunção ou doença resultante da exposição a um agente exógeno. Já o biomarcador de susceptibilidade é um indicador de fatores individuais que podem afetar a resposta a fatores ambientais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1993).



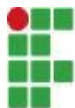
Na medicina clínica, os biomarcadores são utilizados com várias finalidades, dentre elas: indicar respostas genéticas a exposições ambientais, confirmar diagnósticos e acessar a susceptibilidade genética de doenças e outras condições. Para tanto, os testes de biomarcadores devem possuir alta precisão preditiva e ser facilmente mensuráveis, reproduzíveis, minimamente invasivos e aceitos por pacientes e profissionais da saúde (CHEN; HUANG; KERR, 2011).

A Biotecnologia é uma área que, entre seus diversos campos de atuação, busca estudar os diferentes biomarcadores que podem apoiar o diagnóstico de doenças e de outras condições humanas. Essa ciência multidisciplinar utiliza processos biológicos no desenvolvimento de produtos e processos úteis ao ser humano (MALAJOVICH, 2016).

Embora traga uma conotação futurista, a Biotecnologia é uma ciência que remonta aos tempos da antiguidade. Os processos biotecnológicos eram amplamente utilizados desde o início da produção de alimentos fermentados, da domesticação de animais e do cultivo de plantas. Esses processos foram, então, atribuídos à chamada Biotecnologia clássica (MALAJOVICH, 2016). No entanto, a partir da segunda metade do século XX, as crescentes descobertas acerca da manipulação do DNA de diferentes seres vivos - engenharia genética - trouxeram uma nova versão da Biotecnologia, a Biotecnologia moderna (REIS *et al.*, 2009).

Um dos pilares da Biotecnologia moderna é Biologia Molecular, a qual vem se desenvolvendo em diversos campos de atuação. Alguns desses campos são: a genética forense; o melhoramento genético de plantas e animais; e o diagnóstico de doenças genéticas e patologias. Nesse contexto, a Biologia Molecular fornece uma série de técnicas de análises em nível molecular que permitem a manipulação do material genético dos seres vivos (NONOHAY; HEPP, 2017).

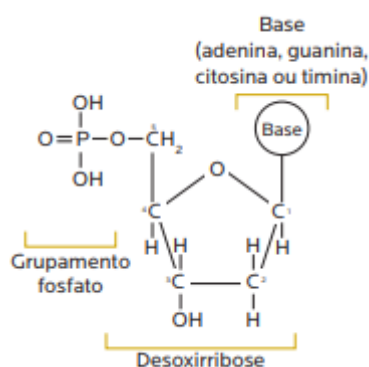
No âmbito dos diagnósticos, os testes de base bioquímica, imunológica e genética destacam-se em relação aos demais testes. Isso se deve ao fato de esses testes possuírem características fundamentais, como sensibilidade (detectar quando a condição está presente e gerar um resultado positivo), especificidade (detectar quando a condição não está presente e gerar um resultado negativo), exatidão (constatar o mesmo valor que o obtido utilizando-se outro teste) e reprodutibilidade (em uma mesma amostra, gerar sempre o mesmo resultado) (MALAJOVICH, 2016).



No que se refere às análises genéticas, é necessária a compreensão da genômica e proteômica envolvida nos processos a serem investigados. A genômica é o campo de estudo da estrutura sequencial do DNA e das funções dos diferentes genes no organismo, bem como das proteínas codificadas por eles. Já a proteômica ocupa-se no estudo da estrutura e da função das proteínas (REIS *et al.*, 2009). Essas informações são, portanto, essenciais à Biotecnologia para a identificação de biomarcadores moleculares com base genética, como polimorfismos de DNA, capazes de contribuir no diagnóstico de doenças genéticas, por exemplo (TURCHETTO *et al.*, 2017).

Um gene é, na verdade, uma região do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) capaz de determinar ou influenciar uma característica genética em um organismo. Essa região é composta por uma sequência de unidades monoméricas, conhecidas como nucleotídeos, que são formados por: uma base nitrogenada, um carboidrato do tipo desoxirribose e um grupo fosfato (Figura 1). No DNA existem 4 tipos de bases nitrogenadas, são elas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T) (REIS *et al.*, 2009).

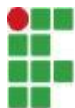
FIGURA 1 - COMPOSIÇÃO DE UM NUCLEOTÍDEO DE DNA.



FONTE: Werneck (2013).

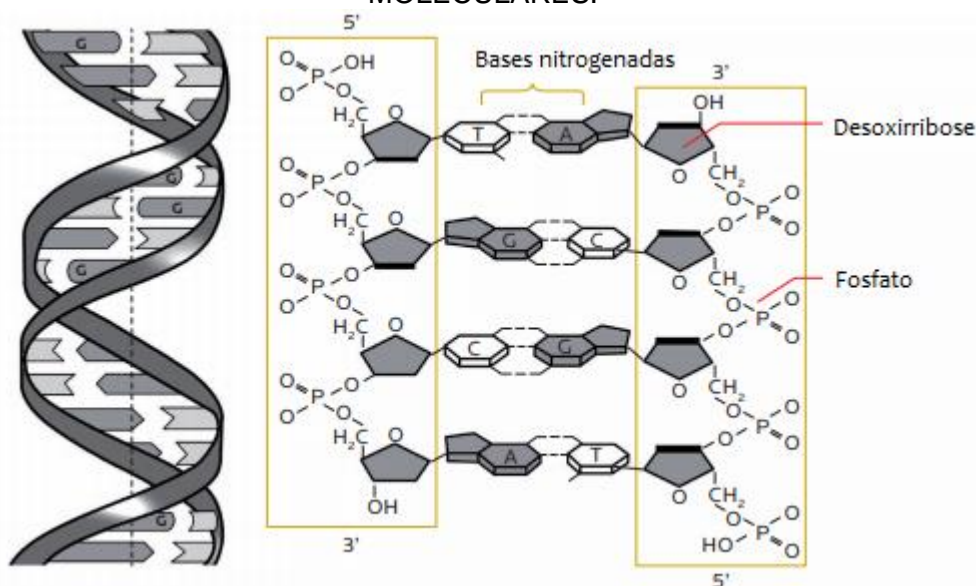
A molécula de DNA é composta por duas fitas unidas por interações entre os pares de bases nitrogenadas (pb). As bases A interagem com as T e as bases G interagem com as C. Esse processo é denominado pareamento e a interação entre essas bases é do tipo “ponte de hidrogênio”. A disposição dos nucleotídeos, ao longo da fita de DNA, compõe sequências que codificam todo o genoma humano, ou seja, todo o conjunto de sequências de DNA humano (WERNECK, 2013).

Além da interação entre pares de bases, o carbono 5' de um nucleotídeo liga-se ao carbono 3' do próximo nucleotídeo (ligação fosfodiéster). Essa ligação compõe



a orientação da fita de DNA, pois cria uma direção 5' → 3'. A Figura 2 ilustra uma fita dupla de DNA, representando as interações entre bases nitrogenadas e entre carbonos 5' e 3' (NONOHAY; SILVA, 2014).

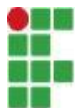
FIGURA 2 - ESTRUTURA DE FITA DUPLA DO DNA E SUAS INTERAÇÕES MOLECULARES.



FONTE: adaptado de Werneck (2013).

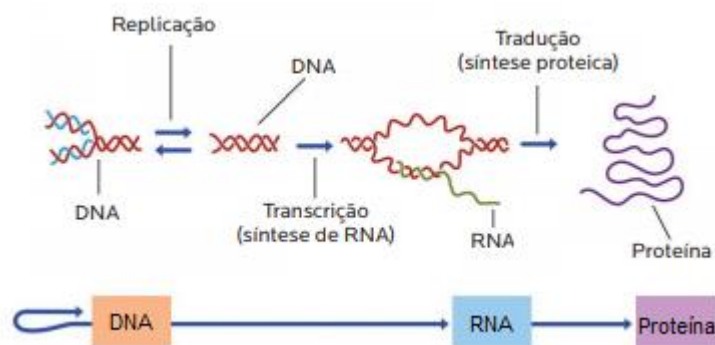
O DNA é uma molécula, armazenada no núcleo celular, de extrema importância, pois coordena todas as informações necessárias ao desenvolvimento e o funcionamento dos seres vivos. Além disso, o DNA é responsável pela transmissão das características hereditárias dos progenitores aos seus respectivos progênitos e pela produção das proteínas, um dos componentes celulares de maior importância (REIS *et al.*, 2009).

Em termos gerais, o DNA sofre três processos essenciais que o permitem exercer suas funções adequadamente. Esses processos são: a replicação, a transcrição em RNA e a tradução desse RNA em proteínas (Figura 3). A molécula de DNA possui diferentes genes, ou seja, segmentos de informação que podem originar proteínas específicas ou uma nova sequência de DNA. Sendo assim, essa sequência de nucleotídeos que será expressa, ou região codificadora, é submetida a um processo de transcrição, que permite a produção de uma sequência de ácido ribonucleico (RNA, do inglês *ribonucleic acid*) denominada RNA mensageiro (mRNA, do inglês *messenger RNA*). O mRNA obtido será traduzido em uma sequência de aminoácidos. Esses aminoácidos são monômeros que, de acordo com sequências específicas, dão origem a diferentes cadeias polipeptídicas (proteínas) com funções específicas. O DNA pode, também, ser replicado em uma nova molécula de DNA



idêntica à original. Esse processo é essencial nas divisões celulares (WERNECK, 2013).

FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO DOS PROCESSOS DE REPLICAÇÃO, TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DE DNA.

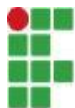


FONTE: adaptado de Werneck (2013).

O RNA é uma molécula semelhante ao DNA, e também codifica informações essenciais para o desenvolvimento dos seres vivos. A principal diferença entre essas moléculas é a presença de uma hidroxila no carbono 2' do carboidrato (ribose) de seu nucleotídeo. Além disso, o RNA é composto por uma única fita de nucleotídeos que, além das bases nitrogenadas A, G e C, apresenta a base uracila (U) em vez da T (WERNECK, 2013).

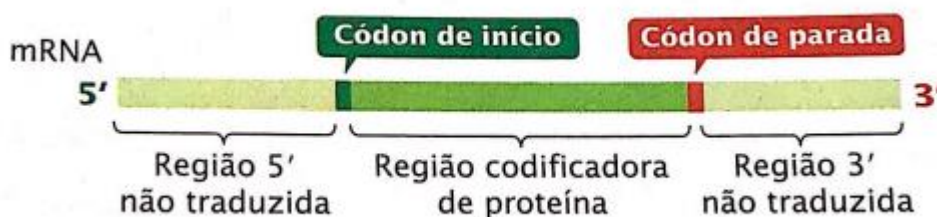
É importante destacar que existem diversos genes que possuem uma porção não codificadora. Logo após a transcrição do DNA, é obtido o pré-mRNA (ou transcrito primário). O transcrito primário é composto por três tipos de regiões: o promotor, os éxons e os íntrons. A região promotora é a sequência de DNA situada no início de um gene. Os éxons são regiões de informações codificadoras, enquanto os íntrons são sequências não codificadoras. Dessa forma, é realizado um processamento do pré-mRNA para a retirada dos íntrons. Os éxons, então, são unidos obtendo-se o mRNA ou mRNA maduro (PIERCE, 2017).

Finalizada a transcrição, o mRNA atuará como molde para a síntese de proteína, na etapa da tradução. O mRNA é composto por uma sequência de códon, que são trios de nucleotídeos. Cada códon codifica um aminoácido e uma sequência específica de aminoácidos codifica uma proteína. Nesta etapa, o mRNA possui três regiões primárias: a região 5' não traduzida, a região codificadora e a região 3' não traduzida (Figura 4). A região codificadora é a sequência de nucleotídeos iniciada no códon de início e finalizada no códon de parada. Essa região codifica os aminoácidos da proteína. Já as regiões 5' não traduzida (5' UTR, do inglês, 5' *untranslated region*)



e 3' não traduzida (3' UTR, do inglês, 3' *untranslated region*) são sequências de nucleotídeos que não codificam nenhum aminoácido. A 5' UTR fica localizada na extremidade 5' do mRNA, enquanto a 3' UTR localiza-se na extremidade 3' do mRNA. Além disso, a região não traduzida 3' interfere na estabilidade do mRNA e na tradução da região codificadora de proteína (PIERCE, 2017).

FIGURA 4 - TRÊS REGIÕES PRIMÁRIAS DO mRNA.



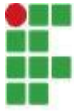
FONTE: adaptado de Pierce (2017).

Considerando a existência dos íntrons e das regiões não traduzidas 5' e 3', que não codificam aminoácidos, o conceito de gene tem sofrido alterações. Atualmente o gene é definido como “uma sequência de DNA que codifica uma molécula de RNA ou a sequência inteira de DNA necessária para transcrever e codificar uma molécula de RNA” (PIERCE, 2017, p. 346).

De maneira geral, uma vez que o gene é uma sequência de DNA, diferentes organismos da mesma espécie apresentam o mesmo gene para determinada característica. Contudo, o conteúdo das sequências deste gene pode variar entre os indivíduos. As múltiplas variações dos genes são os alelos. Por exemplo, o gene que determina a cor da pelagem de gatos pode estar presente como um alelo que codifica essa cor para marrom ou como um alelo que a codifica para preto, ou ainda para outras colorações (PIERCE, 2017).

Em uma mesma população, muitos genes se apresentam na forma de um alelo predominante, ou alelo comum. Isso geralmente acontece quando esse alelo está presente em mais da metade dos indivíduos de tal população. Por outro lado, podem existir alelos variantes, os quais diferem-se do alelo comum pela presença de alterações permanentes nas sequências de nucleotídeos. A frequência de alelos variantes em uma população pode oscilar. Quando há dois ou mais alelos que se apresentam em uma frequência superior a 1%, em uma população, considera-se que esse gene apresenta polimorfismos. Quando essa frequência é inferior a 1%, essa alteração é denominada mutação. Portanto, o requisito para determinada variante ser considerada um polimorfismo é apenas sua frequência ser superior a 1% dos alelos





na população. Essa classificação não depende do tamanho de DNA envolvido, do tipo de mutação que o originou ou se gera um efeito aparente no indivíduo (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

As mutações no DNA podem ocorrer em diferentes níveis, desde cromossômico e subcromossômico até o gênico. No contexto das alterações genéticas, várias podem ser as causas dessas alterações. Entre elas estão erros de replicação do DNA durante a divisão das células do próprio indivíduo, ou ainda o indivíduo pode ter herdado as alterações de seus progenitores (WERNECK, 2013).

As alterações no DNA podem se manifestar de diferentes maneiras. Algumas alterações podem trocar um nucleotídeo de um códon que ainda codificará o mesmo aminoácido, não trazendo qualquer resultado desfavorável. Em contrapartida, existem alterações que podem manifestar síndromes e doenças hereditárias (PIERCE, 2017).

No que diz respeito aos polimorfismos, estes são classificados em: polimorfismos de nucleotídeo único, de inserção/deleção, de inversão e variação no número de cópias. Essa classificação é baseada no tipo de variação que o DNA sofre entre alelos diferentes. O polimorfismo mais simples e comum é o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, do inglês, *single nucleotide polymorphism*), essa é uma variação onde ocorre a troca de um único pb por outro, em um local específico do DNA. Já os polimorfismos de inserção/deleção (in/del) são inserções ou deleções de pb em qualquer parte do DNA. Essas in/dels podem variar de 1 a 1.000 pb. Dentro dessa classe, existem as Repetições em Tandem de Números Variados (VNTR, do inglês, *Variable Number of Tandem Repeats*) que são repetições sequenciais de conjuntos de até 100 pb. As variações no número de cópias, por sua vez, são conceitualmente semelhantes às in/dels, mas são variações de grandes segmentos de DNA, variando de 1.000 pb a 1 par de megabases (equivalente a 1 milhão de pares de base). Por fim, os polimorfismos de inversão caracterizam-se por inversões de pb em qualquer uma das orientações do DNA ( $5' \rightarrow 3'$  ou  $3' \rightarrow 5'$ ) (NUSSBAUM *et al.*, 2016). A figura 6 representa os polimorfismos genéticos de in/del, de inversão e a variação no número de cópias.

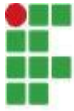
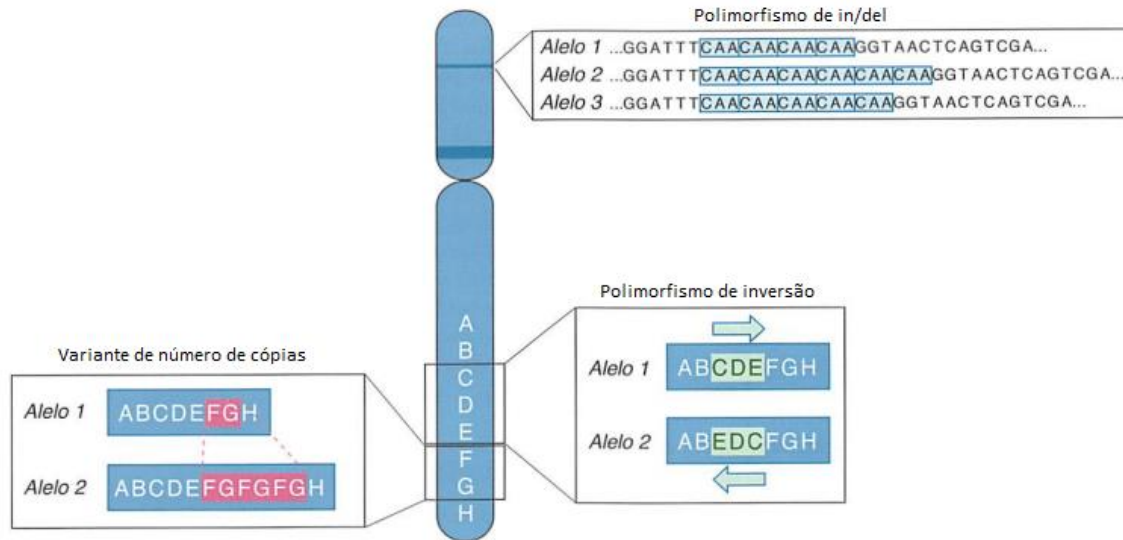


FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO DOS POLIMORFISMOS MAIORES QUE O POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO.



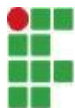
FONTE: adaptado de Nussbaum *et al.* (2016).

Os diferentes tipos de polimorfismos genéticos são fontes ricas de informações da base molecular de diversos aspectos biológicos. Dessa forma, diferentes áreas do conhecimento, dentre elas a Biotecnologia, estudam os polimorfismos genéticos para o desenvolvimento e o uso de biomarcadores moleculares. Esses biomarcadores são utilizados para diversas finalidades, entre elas no mapeamento genético, em testes de paternidade, no diagnóstico de doenças genéticas e no estudo da relação entre genótipo e fenótipo (TURCHETTO *et al.*, 2017).

O genótipo é a combinação de dois alelos (um herdado pelo pai e outro pela mãe) de um mesmo gene. Sendo assim, o indivíduo pode ser considerado homocigoto ou heterocigoto para determinado gene. O homocigoto possui os dois alelos iguais, ou seja, com a mesma sequência de nucleotídeos para um dado gene. Já o heterocigoto possui cópias diferentes, consequentemente, alelos diferentes para o mesmo gene (WERNECK, 2013).

Cada indivíduo possui dois alelos que codificam uma característica, no entanto, nos indivíduos heterocigotos, apenas a característica codificada por um desses alelos é observada em seu fenótipo. Esse alelo é o alelo dominante e o outro, é chamado de alelo recessivo (PIERCE, 2017).

É importante ressaltar que mesmo que pessoas diferentes possuam os mesmos alelos para determinado gene (homocigotos), sua expressão não está condicionada apenas à influência desse genótipo. Os fatores ambientais envolvidos



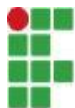
também são determinantes para a expressão das características observáveis (ou fenótipo). Ademais, algumas características sofrem influência de uma complexa interação entre diferentes genes e fatores ambientais (PIERCE, 2017).

Tendo em vista a complexidade dos mecanismos moleculares envolvidos na expressão das características humanas, bem como a interação destes com o ambiente, o estudo de variantes genéticas requer uma série de cuidados. A escolha dos biomarcadores moleculares, do método de análise e das aplicações devem ser realizadas de forma cuidadosa (TURCHETTO *et al.*, 2017).

De fato, o TDAH é uma síndrome cuja origem ainda não é completamente conhecida. Por outro lado, estudos realizados com famílias, irmãos gêmeos e crianças adotadas mostram que o TDAH possui uma herdabilidade considerável. Além disso, tais investigações sugerem que o TDAH é causado por uma complexa interação entre genes de pequeno efeito. Essas descobertas levaram os cientistas a explorar a provável base genética do TDAH (FARAONE; LARSSON, 2019).

Inicia-se, então, uma busca por biomarcadores moleculares que podem estar associados ao TDAH. Os primeiros genes estudados são aqueles que codificam proteínas envolvidas na ação de psicoestimulantes prescritos para o tratamento dos sintomas e aqueles indicados por estudos neurobiológicos. São eles, genes do sistema dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002). O metilfenidato é um dos psicoestimulantes prescritos para o tratamento do TDAH. Esse medicamento age como inibidor seletivo da recaptação de dopamina e noradrenalina, elevando o nível de alerta do Sistema Nervoso Central (SNC) (FARDIN; PILOTO, 2015).

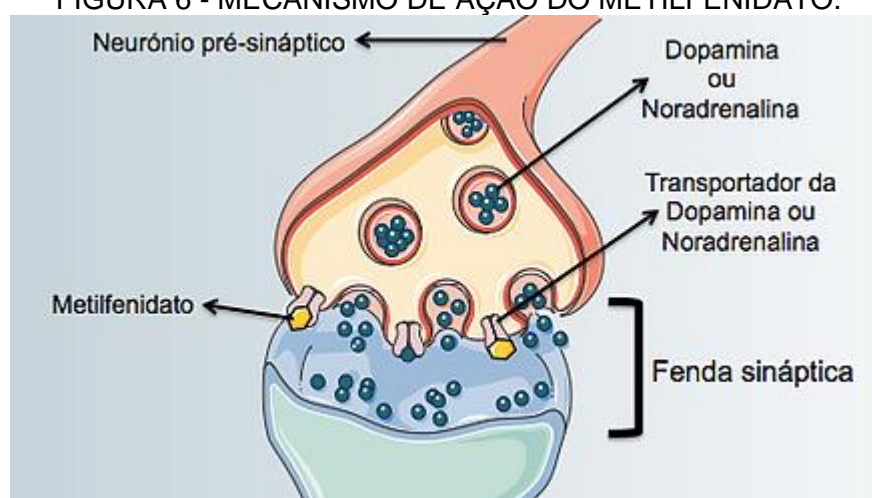
Durante a transmissão de impulsos químicos, o neurônio pré-sináptico (neurônio que transmite o impulso) libera neurotransmissores na fenda sináptica (região localizada entre dois neurônios). Então, os neurotransmissores ligam-se aos seus respectivos sítios receptores no neurônio pós-sináptico (neurônio que recebe o impulso), que são substratos específicos para cada tipo de neurotransmissor. Enquanto ligados nos receptores, a informação química é convertida em impulsos elétricos que são conduzidos ao neurônio seguinte, repetindo-se o processo. Após isso, os neurotransmissores, que ligaram-se aos receptores, são reciclados por meio de dois principais processos, a sua degradação por enzimas e a recaptação pelo neurônio pré-sináptico. A recaptação é realizada por transportadores (Figura 4), que



são proteínas específicas que interagem com os neurotransmissores e os levam de volta para o neurônio pré-sináptico (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA, 2012).

Quando o metilfenidato é administrado, esse composto liga-se aos transportadores de dopamina e noradrenalina, impedindo a reciclagem e, conseqüentemente, aumentando o tempo de ação dos neurotransmissores nos sítios receptores (Figura 6). Desse modo, a atividade extracelular desses neurotransmissores prolonga-se, elevando o nível de alerta do SNC, o que aumenta a atenção e retenção de informações pelo indivíduo (FARDIN; PILOTO, 2015).

FIGURA 6 - MECANISMO DE AÇÃO DO METILFENIDATO.



FONTE: Sousa; Martins; Fernandes (2015).

As proteínas são moléculas essenciais para todos os processos nos seres vivos. Elas podem possuir diferentes funções, como defesa e composição estrutural de ossos. Existem proteínas que são enzimas, os catalisadores responsáveis por acelerar reações químicas da célula. Tanto o transportador, quanto o receptor, são proteínas específicas para cada tipo de neurotransmissor (PIERCE, 2017).

Os principais genes investigados no contexto do TDAH foram definidos com base nos estudos neurobiológicos e na importante ação de proteínas receptoras e transportadoras nas sinapses da dopamina e da noradrenalina. Esses genes são: o gene que codifica a proteína transportadora de dopamina, genes que codificam a proteína receptora de dopamina, gene que codifica a proteína transportadora de serotonina. O gene que codifica a proteína transportadora de dopamina é chamado de DAT1 e essa proteína codificada é chamada de DAT ou SLC6A3. Os genes que codificam proteínas receptoras de dopamina mais investigados são o DRD4 e o DRD5, que codificam, respectivamente, as proteínas D4 e D5. O gene que codifica a



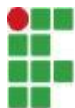
proteína transportadora de serotonina é chamado de SERT e essa proteína é chamada de SERT ou 5-HTT (FARAONE; LARSSON, 2019).

São investigados, também, genes que codificam enzimas como a Catecol-O-Metiltransferase (COMT), que nomeia seu gene codificador. Esse gene é investigado pois a enzima COMT catalisa a transferência de um grupo metila às catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina), ou seja, participa do processo de degradação desses neurotransmissores na fenda sináptica (OLIVEIRA, 2011).

Outro gene investigado é o codificador do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*), que recebe o mesmo nome da proteína. O BDNF também é alvo de investigações, pois a proteína BDNF regula processos vitais dos neurotransmissores, desde o desenvolvimento, manutenção e função até a programação de morte celular (CIRCUNVIS *et al.*, 2017).

Um estudo realizado com uma amostra de pacientes adultos brasileiros (SILVA *et al.*, 2009) evidenciou uma associação entre o TDAH e um polimorfismo VNTR funcional de 6 repetições no íntron 8 do gene SLC6A. Os autores ressaltaram que esse gene pode desempenhar um papel de modulação do fenótipo de TDAH, não atuando como um agente causal do transtorno. Já um estudo realizado com pais de 243 crianças portadoras do TDAH (GENRO *et al.*, 2008) investigou 16 polimorfismos no gene DAT1, dentre eles SNPs e VNTRs. Seus resultados sugeriram uma possível influência da região promotora do gene DAT1 na suscetibilidade ao TDAH.

Para a investigação de variantes dos possíveis genes associados ao TDAH, diferentes métodos de análise são empregados. Entre eles estão o Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT), o Risco Relativo de Haplótipos (HRR, do inglês *haplotype relative risk*) e os estudos de comparação de indivíduos caso e controle (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002). Haplótipo é um conjunto de variantes genéticas observadas em um único cromossomo, ou parte dele (PIERCE, 2017). No HRR, para um dado marcador, a frequência de alelos parentais transmitidos aos filhos afetados (casos) é comparada à frequência dos não transmitidos (controles). Manifesta-se associação quando essa diferença é significativa. O TDT, por sua vez, é um teste de ligação, no qual se avalia a segregação dos alelos. Independente da frequência nos pais, a probabilidade de transmissão, ao acaso, de cada alelo é de 50%. Constata-se uma ligação quando existe a transmissão preferencial de um dos alelos, por haver uma alteração na segregação (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002).

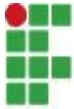


Além desses métodos, o processamento do DNA é uma etapa fundamental em estudos de análises genéticas. Em geral, as três principais etapas desse processamento são a extração, a quantificação e a genotipagem. Inicialmente é necessário extrair o DNA das células humanas (comumente utiliza-se os leucócitos - células de defesa). A extração é realizada, basicamente, rompendo as membranas celulares e separando o DNA dos componentes protéicos. Após a extração, o DNA obtido deve ser quantificado, normalmente por meio de espectrofotometria. Por fim, realiza-se a genotipagem de acordo com os tipos de polimorfismos investigados. As metodologias de genotipagem mais utilizadas são as baseadas na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*). A PCR é uma técnica que amplifica os polimorfismos, ou seja, realiza várias cópias apenas da sequência específica do polimorfismo desejado. Esse procedimento é realizado em um equipamento (termociclador) o qual altera ciclos de temperatura que regulam a atividade da enzima envolvida na reação, a DNA Polimerase. Ao final da PCR são obtidas bilhões de cópias da sequência de interesse para posterior análise (SPEROTTO, 2014).

Além dos biomarcadores moleculares, outro tipo de biomarcador que vem sendo estudado no contexto do TDAH é o biomarcador eletroencefalográfico (SNYDER *et al.*, 2015). A eletroencefalografia (EEG) é um teste diagnóstico que avalia a atividade eletrofisiológica do córtex encefálico.

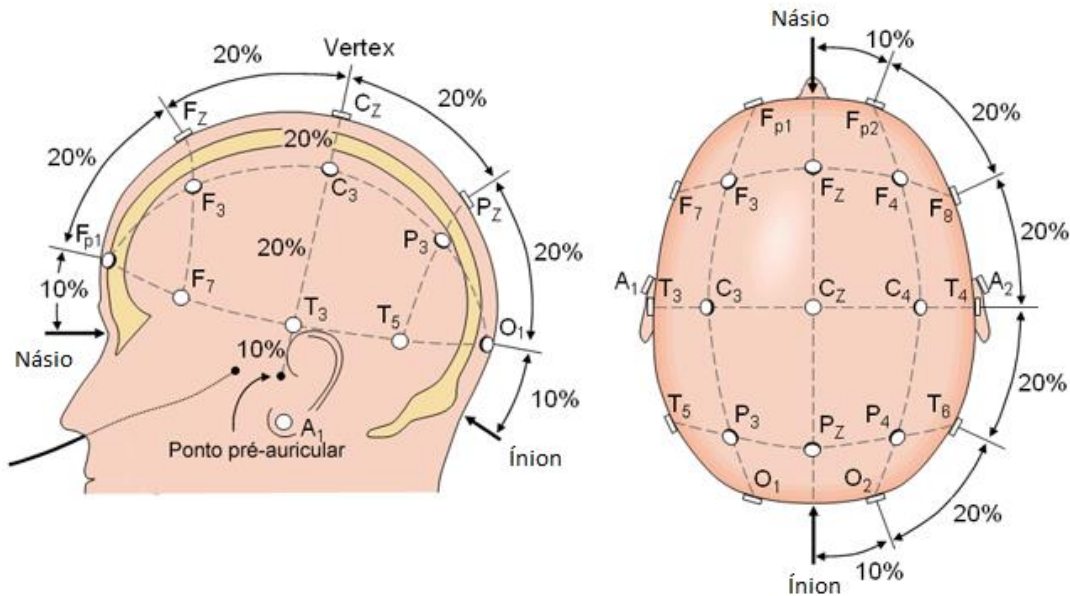
Na transmissão das informações, após a passagem das informações químicas, por meio de neurotransmissores (sinapse química), de um neurônio para o outro, elas são convertidas em sinais elétricos (sinapse elétrica). Esses sinais elétricos perpassam todo um neurônio, até serem convertidos novamente em informações químicas para serem transmitidos ao próximo neurônio. Em geral, essas informações são transmitidas até chegarem ao cérebro, que as interpreta e responde. Portanto, todas as funções cerebrais decorrem dessa transmissão, entre elas, a sensibilidade, o raciocínio e emoções. Dessa forma, os potenciais elétricos originados na região do encéfalo compõem os sinais eletroencefalográficos. Esses sinais de atividade cerebral são registrados de forma que obtenha-se sua extensão, dinâmica, localização e distribuição (CABOCLO, 2013).

Para tanto, eletrodos fixados em áreas padronizadas do couro cabeludo medem e registram os impulsos elétricos das diferentes regiões encefálicas. A



disposição padrão dos eletrodos é feita de forma que haja intervalos de 10% e 20% de distância entre eles, padrão conhecido como Sistema Internacional 10-20 (Figura 7) (TESTES..., 2005).

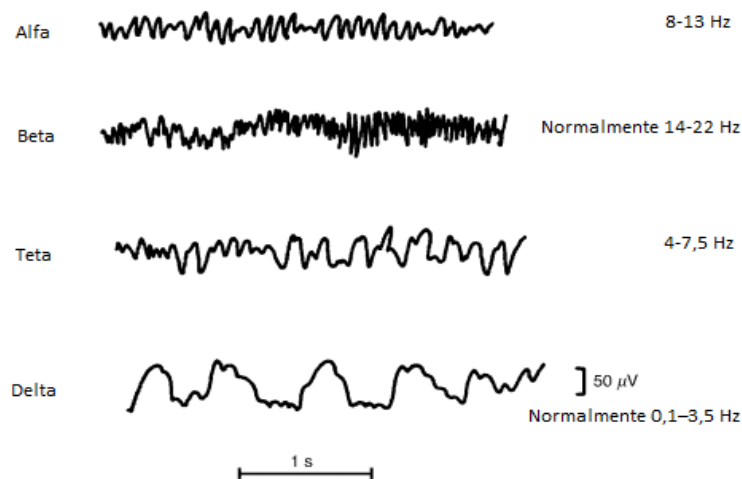
FIGURA 7 - REGIÕES PADRONIZADAS DO SISTEMA 10-20.



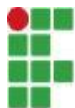
FONTE: adaptado de COMO... (2019)

A EEG avalia a atividade elétrica cerebral por meio do registro da atividade das ondas encefálicas. Essas ondas possuem diferentes características, como padrões simétricos, amplitudes (medidas em  $\mu\text{V}$ ) e frequências (medidas em Hertz, ou ciclos por segundo) (FISCHBACH; FISCHBACH, 2016). Dentre os padrões observados na EEG humana estão as bandas, ou ondas, alfa, beta, teta e delta (WEBSTER, 2006) (Figura 8).

FIGURA 8 - ILUSTRAÇÃO DAS ONDAS ALFA, BETA, TETA E DELTA.



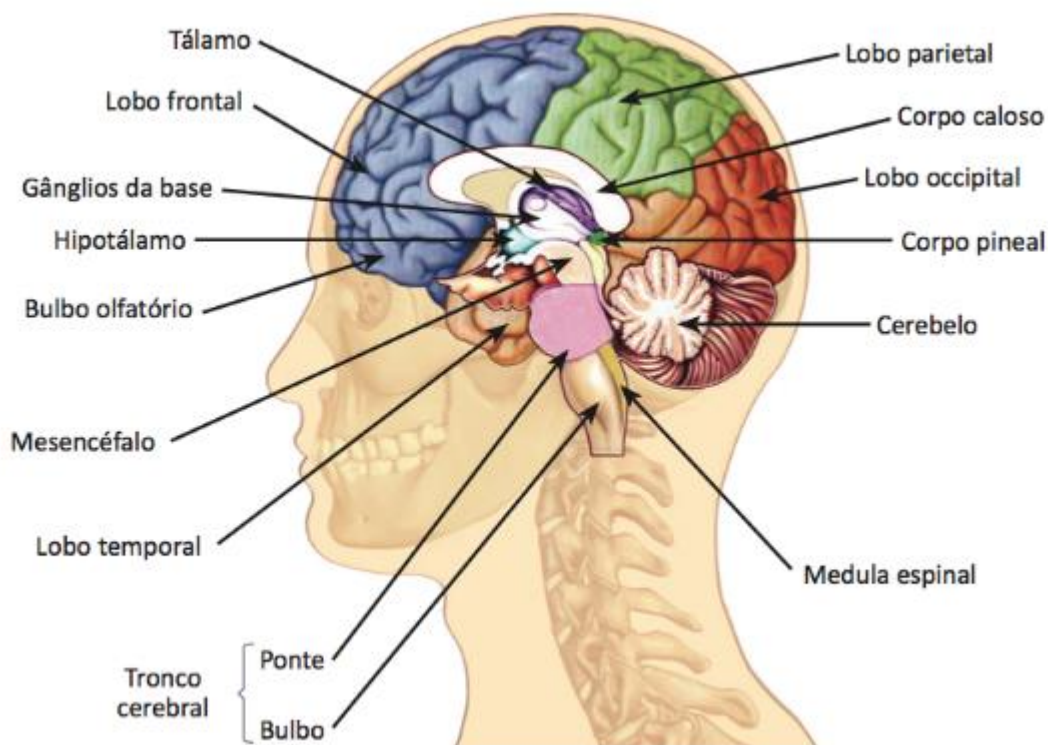
FONTE: adaptado de Webster (2006)



As ondas delta são comuns nas EEGs neonatais e de crianças. É comum também durante estágios de sono em adultos. Atividades lentas, como a banda delta, em adultos acordados indica a presença de danos cerebrais. Estudos com animais sugerem que essa onda é originada apenas dentro do córtex, ou seja, ela não depende de atividades de regiões mais profundas do cérebro. As ondas teta exercem papéis dominantes durante a infância e a adolescência. Acredita-se que elas possuem origem talâmica. Assim como nas ondas delta, adultos acordados apresentam pequenas quantidades de frequências teta, principalmente observadas em estados de sono. A presença de grandes quantidades de ondas teta em adultos sugere a presença de alguma patologia (WEBSTER, 2006).

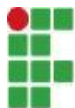
As ondas alfa, por sua vez, são ondas encontradas nas regiões cerebrais occipital e parietal durante estados de vigília. O ritmo alfa pode sofrer bloqueios temporários como, por exemplo, durante estímulos com luz e abertura dos olhos. Por fim, as ondas beta são encontradas principalmente nas regiões frontal e central do córtex de quase todos os adultos saudáveis. Essas ondas aumentam consideravelmente (em quantidade e voltagem) durante intensas atividades mentais e tensão (WEBSTER, 2006). A Figura 9 ilustra as regiões cerebrais citadas, bem como outras estruturas encefálicas.

FIGURA 9 - ANATOMIA ENCEFÁLICA.



FONTE: Maluf (2018)





Durante o exame de EEG, atividades de estresse podem ser solicitadas ao paciente para o registro dos padrões cerebrais. Além disso, ele pode ser solicitado a respirar profunda e rapidamente por 3 minutos (hiperventilar). Esse método é utilizado para produzir padrões de ondas semelhantes às de transtornos comiciais, como a epilepsia (TESTES..., 2005). Com isso, as ondas EEG podem ser utilizadas como biomarcadores de doenças cerebrais (CABOCLO, 2013). Epilepsia, Alzheimer e narcolepsia são exemplos de doenças que podem ser diagnosticadas por meio da EEG. Além dessas doenças, a EEG pode diagnosticar lesões, hematomas, infartos, tumores, morte encefálica, entre outros (FISCHBACH; FISCHBACH, 2016).

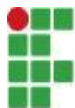
A utilização de biomarcadores eletroencefalográficos traz uma possibilidade de estudos para melhor compreensão do TDAH. Snyder *et al.* (2015), por exemplo, realizaram um estudo da interação entre um biomarcador eletroencefalográfico, relação teta/beta, e a avaliação de médicos no diagnóstico de TDAH. Esses achados indicaram uma possível melhora de 61% para 88% na precisão do diagnóstico de TDAH, quando a avaliação médica era integrada aos dados da EEG (SNYDER *et al.*, 2015).

Tendo em vista a abrangência dessas técnicas de análises moleculares e eletroencefalográficas e a escassez de evidências sobre as causas do TDAH, essas áreas são campos com relevante potencial de exploração e que podem contribuir para a intervenção em um problema socialmente relevante.

#### 2.1.5 REVISÃO SISTEMÁTICA E SCIELO

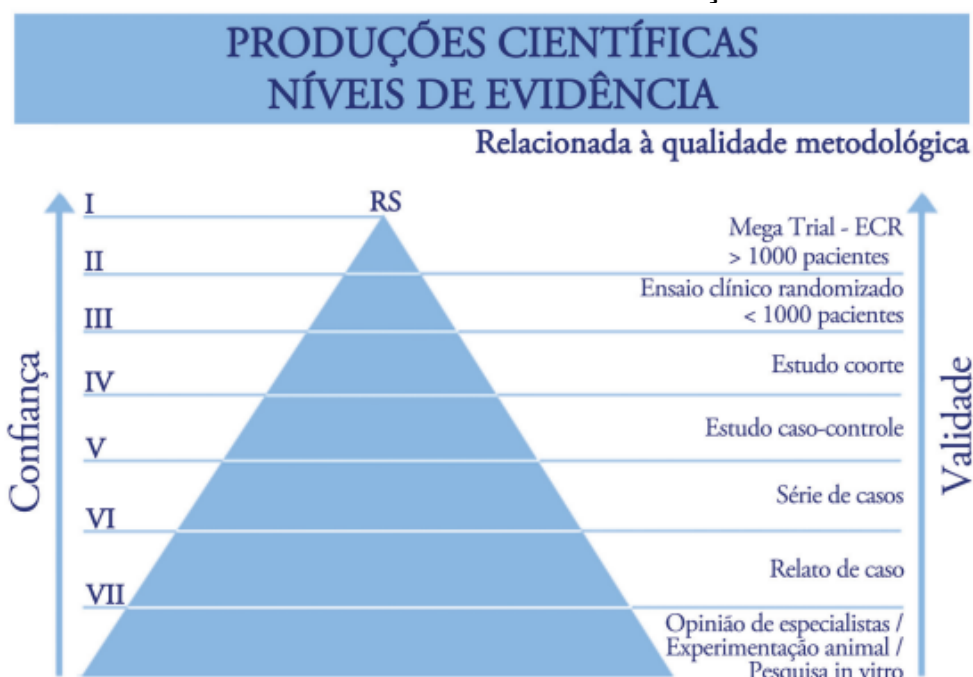
Revisão Sistemática (RS) é uma revisão da literatura que responde uma pergunta de pesquisa clara e objetiva. Essa metodologia requer o desenvolvimento de uma série de etapas, de forma que a identificação, seleção e análise de dados dos estudos incluídos na revisão sejam realizados de maneira sistemática (MOHER *et al.*, 2015).

A RS tem o objetivo de resumir de forma clara e explícita dados sobre determinado tema, podendo apontar futuras linhas de pesquisa, bem como dados convergentes e/ou divergentes de estudos empíricos a respeito do tema escolhido (SAMPAIO; MANCINI, 2007).



Por exigir o uso de critérios rígidos, bem estabelecidos, reproduzíveis e imparciais, a confiabilidade da RS é expressiva, de forma que um espectro maior de pesquisas relevantes sejam incorporadas (BRASIL, 2012). Além disso, a RS ocupa uma posição de referência na hierarquia de evidência científica, quando comparada a outras metodologias (OLIVEIRA, 2010) (Figura 10).

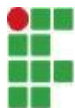
FIGURA 10 - NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS.



FONTE: Cook *et al.* (1995) *apud* Oliveira (2010).

Para a busca de artigos relevantes, a escolha da base de dados a ser utilizada é de suma importância. Algumas bases de dados eletrônicas são MEDLINE (do inglês *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed*), EMBASE (Elsevier), CENTRAL (do inglês *The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library*) e SciELO (do inglês *Scientific Electronic Library Online*) (BRASIL, 2012).

Este trabalho pautou-se na SciELO como base de dados para responder a questão de pesquisa investigada. A Revista eletrônica Scielo é um projeto da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), em parceria com a BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e o apoio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) (PACKER *et al.*, 1998). Um dos objetivos do projeto SciELO é "promover a disseminação ampla da metodologia em nível nacional e internacional, especialmente nos países da América Latina e no Caribe" (PACKER *et al.*, 1998, p. 112). Além disso,



a SciELO é uma base de dados que inclui os principais periódicos brasileiros (OLIVEIRA, 2010)

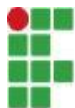
Portanto, a plataforma SciELO foi selecionada para esta pesquisa. Entende-se que os periódicos dessa base são de mais fácil acesso à população brasileira. Tendo em vista a abrangência, principalmente, de periódicos de países da América Latina, a SciELO é a base de dados que contribui para o objetivo desta pesquisa de investigar o perfil de publicações sobre possíveis biomarcadores associados ao TDAH no Brasil, da América Latina e de todos os países que têm periódicos incluídos. Esta pesquisa busca, também, utilizar uma base de dados de periódicos regionais com o objetivo de ampliar a visibilidade da produção científica na América-Latina e motivar pesquisadores dessa área para que continuem produzindo pesquisas de alto nível de evidência e de qualidade.

## **2.2 METODOLOGIA**

### **2.2.1 PRISMA**

Este estudo consiste em uma RS dos biomarcadores associados ao desenvolvimento do TDAH. Inicialmente, realizou-se uma pesquisa exploratória sobre o transtorno, abrangendo suas características, seu diagnóstico, sua prevalência, seus fatores de risco e os achados recentes sobre ele. Em sequência, a RS prosseguiu seguindo as instruções metodológicas do protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises), que define diretrizes com o objetivo de melhorar o relato das revisões sistemáticas (MOHER *et al.*, 2015).

Em atendimento às exigências do PRISMA, o procedimento de busca foi realizado em 4 etapas: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. A identificação dos estudos foi realizada aplicando-se descritores e filtros, previamente definidos, em uma base de dados e eliminando-se estudos duplicados. Durante a triagem, todos os títulos e resumos dos estudos identificados foram lidos para a retirada daqueles que não atendessem aos critérios de inclusão previamente definidos. Na elegibilidade, todos os estudos selecionados na triagem foram lidos na íntegra e foram retirados aqueles que atenderam a critérios de exclusão. Por fim, foram incluídos os estudos



que não atenderam aos critérios de exclusão, os quais foram analisados a fim de se alcançar os objetivos investigativos deste estudo.

## 2.2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

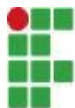
A revisão sistemática responde uma pergunta formulada de maneira clara, identificando, selecionando e avaliando estudos relevantes (MOHER *et al.*, 2015). A questão de pesquisa investigada neste trabalho é: “Como a Biotecnologia pode auxiliar no diagnóstico do TDAH?”.

A revisão teve início com a busca de descritores. Por meio do vocabulário de descritores controlados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) (DESCRITORES..., 2019), foram selecionados para o estudo os descritores: Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade, Fenômenos Biológicos, Biomarcadores, Fatores Biológicos, Fatores de Risco e seus respectivos sinônimos. Especificamente, quanto aos sinônimos do descritor "Fatores de Risco", foram excluídos os sinônimos "Fatores de Risco Não Biológicos" e "Fatores de Riscos Não Biológicos", uma vez que não compreendem o escopo dos objetivos desta pesquisa.

Os descritores foram utilizados na base de dados SciELO para a realização da busca de artigos e nenhum filtro foi habilitado. A busca foi realizada no dia 19 de março de 2019. O Quadro 1 apresenta a combinação de descritores e operadores booleanos utilizada na SciELO.

QUADRO 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ARTIGOS.

SciELO
(transtorno do deficit de atenção com hiperatividade) OR (disfunção encefálica mínima) OR (síndrome hipercinética) OR (disfunção cerebral mínima) OR (transtorno de hiperatividade e falta de atenção) OR (transtorno de hiperatividade e déficit de atenção) OR (transtorno do deficit de atenção) OR (transtorno da falta de atenção) OR (transtorno da falta de atenção com hiperatividade) OR (tdah) OR (adhd) AND (fenômenos biológicos) OR (processo biológico) OR (processos biológicos) OR (biomarcadores) OR (marcadores biológicos) OR (marcadores bioquímicos) OR (marcadores clínicos) OR (marcadores imunológicos) OR (marcadores de laboratório) OR (marcadores de soro) OR (marcadores substitutos) OR (marcadores séricos) OR (marcadores virais) OR (fatores de risco) OR (fator de risco) OR (fatores de risco biológicos) OR (fatores de riscos biológicos)



FONTE: a Autora (2019)

### 2.2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Aplicando-se os descritores na base de dados SciELO, foram identificados 508 estudos. Após a retirada das duplicatas ( $n = 27$ ), os títulos e resumos dos 481 estudos restantes foram lidos e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos. Os critérios de inclusão utilizados foram: (a) estudos sobre fatores biológicos ou outros fatores associados ao desenvolvimento do TDAH; (b) estudos realizados com pais e filhos afetados pelo transtorno; (c) estudos relacionados à etiologia do TDAH.

Finalizada a triagem, 25 trabalhos foram lidos na íntegra para posterior inclusão ou exclusão, o que configura a etapa da elegibilidade. Desses, 18 estudos foram excluídos por atenderem a critérios de exclusão. Os critérios de exclusão utilizados foram: (a) tratar de modelagem neurocomputacional; (b) consistir em carta a editores; (c) tratar de implicações antropológicas e culturais do TDAH; (d) tratar do panorama e dos desafios no diagnóstico do transtorno; (e) não investigar potenciais biomarcadores do TDAH; e (f) consistir em artigos de revisão. Após a identificação, triagem e elegibilidade, foram incluídos 7 artigos empíricos que satisfizeram todos os critérios de inclusão e não se enquadraram nos critérios de exclusão deste trabalho. Os processos de decisão, bem como quantitativo de estudos obtidos em cada etapa são apresentados na Figura 11.

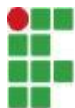
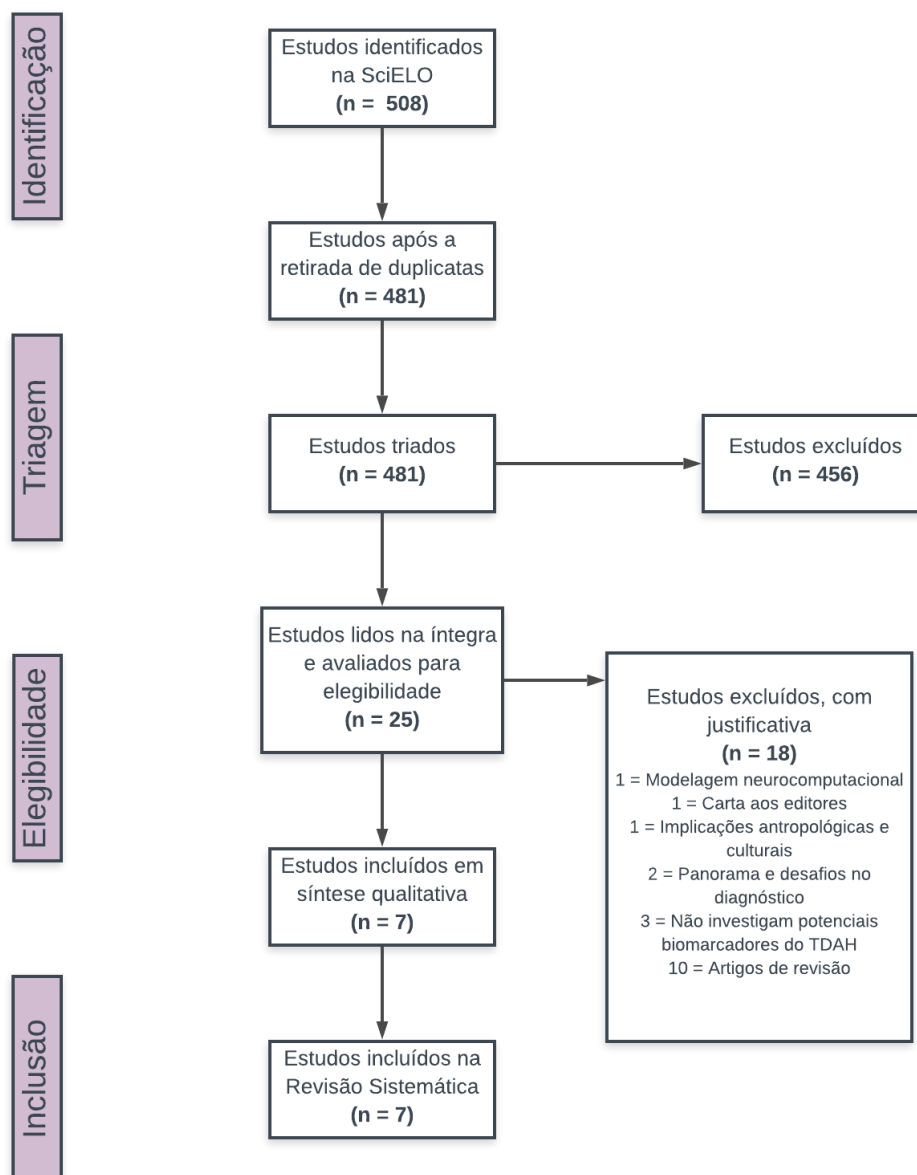


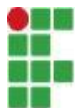
FIGURA 11 - FLUXOGRAMA PRISMA.



FONTE: a Autora (2019).

#### 2.2.4 ANÁLISE DOS ESTUDOS

Os 7 artigos incluídos no presente trabalho foram lidos na íntegra e deles foram extraídas as principais informações pertinentes aos seus objetivos, métodos, resultados e discussões. Essas informações foram analisadas e comparadas, compondo a base dos resultados obtidos. Os resultados foram, também, analisados do ponto de vista biotecnológico, buscando associações entre os métodos e os biomarcadores obtidos com ferramentas biotecnológicas que possam ser úteis no



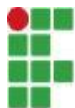
avanço do estudo da etiologia do TDAH, bem como em seu diagnóstico.

## 2.3 ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS

### 2.3.1 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

Foram obtidos sete estudos que atenderam aos objetivos deste trabalho (CARRASCO CH *et al.*, 2004; HENRÍQUEZ B *et al.*, 2008; LAGOS *et al.*, 2011; ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017; ROTHHAMMER *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2018; SOLOVIEVA *et al.*, 2016). Esses estudos estão distribuídos, basicamente, em dois grandes grupos: os que tratam de variáveis genéticas e os que abordam resultados de EEG. Os estudos encontrados serão descritos um a um e, em seguida, será apresentado um quadro contendo o resumo de todos.

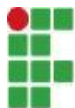
Com o objetivo de investigar uma possível associação entre os polimorfismos mais comuns dos genes DAT1 (transportador de dopamina), SERT (transportador de serotonina), Catecol-O-Metiltransferase - COMT (catalisador da transferência de um grupo metila às catecolaminas) e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - BDNF (relacionado à sobrevivência neural no SNC e à plasticidade sináptica) e o TDAH, Ortega-Rojas *et al.* (2017) realizaram um Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT) em uma amostra da população de Bogotá. A amostra foi composta de 291 indivíduos, de 97 famílias compostas por pai, mãe e filho com TDAH. As variantes genéticas estudadas foram os polimorfismos 10R/9R (número variável de repetições em tandem - VNTR de 40 pb 3' UTR) do gene DAT1; 5HTTLPR inserção/deleção de 44 pb (promotor) do gene SERT; rs4680 (região codificadora) do gene COMT; e rs6265 (região codificadora) do gene BDNF. Ortega-Rojas *et al.* (2017) não obtiveram transmissão preferencial significativa de nenhum dos alelos dos pais heterozigotos aos seus respectivos descendentes. Foi observado  $OR > 1$  para os polimorfismos DAT1, COMT e BDNF, mas sem significância estatística. Isso indica que a etiologia do TDAH é complexa e não depende apenas de um fator genético ou ambiental. Faz-se necessário estudar outros genes de suscetibilidade do transtorno junto a análises clínicas mais robustas em amostras populacionais maiores (ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017).



Rothhammer *et al.* (2012), por sua vez, realizaram um estudo investigando a variação interpopulacional na associação de alelos do gene receptor de dopamina (DRD4) com um fenótipo similar, o do TDAH. Para isso, aplicaram o questionário de conduta Conners (que avalia comportamentos associados ao TDAH pontuados com base no manual diagnóstico DSM-IV) abreviado aos professores para estimar risco de TDAH em estudantes chilenos de origem Aymara, Rapa-Nui e da população mista de Santiago do Chile. A amostra obtida foi de 11 casos e 55 controles Aymaras, 60 casos e 31 controles Rapa-Nui e 51 casos e 45 controles da população mista de Santiago. Utilizou-se da técnica de amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) para determinar os genótipos para o polimorfismo VNTR do locus DRD4. Nas análises estatísticas, foram estimadas a razão de possibilidades *odds ratio* (OR) e a significância  $\chi^2$  entre as diferenças nos estimadores de risco de TDAH e o grau de associação com os genótipos DRD4. Rothhammer *et al.* (2012) não encontraram associação significativa entre o VNTR do gene DRN4 e o risco de TDAH nos estudantes de Aymara. No caso dos estudantes de Santiago, observou-se uma tendência estatística não significativa de associação entre o genótipo 4R/7R e o TDAH. Já nos estudantes Rapa-Nui obteve-se uma associação entre o genótipo 2R/4R e o risco de TDAH ( $p < 0,05$ , OR = 3,7). Com base nesses resultados, os autores sugeriram que diferentes alelos do gene DRD4 estão associados à etiologia do TDAH e que esse fator, conseqüentemente, pode interferir no tratamento do transtorno, uma vez que os alelos envolvidos possuem atuações diferentes.

Utilizando uma amostra dos mesmos grupos étnicos chilenos do estudo de Rothhammer *et al.* (2012), Lagos *et al.* (2011) investigaram se existem diferentes riscos de TDAH entre essas populações e se essas associações estão relacionadas com a presença de variantes dos genes do sistema dopaminérgico DRD4 e DAT1 (LAGOS *et al.*, 2011) e apenas DRD4 (ROTHHAMMER *et al.*, 2012). Com a aplicação do teste Conners abreviado aos professores, os autores estimaram o risco tanto de o indivíduo apresentar TDAH como também alguns de seus componentes, como: déficit de atenção, hiperatividade e problemas emocionais. Os riscos de TDAH dos estudantes dos diferentes grupos étnicos estudados foram analisados estatisticamente e comparados com as frequências alélicas de polimorfismos dos genes DRD4 e DAT1 das mesmas populações. A amostra obtida foi de 72 estudantes Aymara, 534 Rapa-Nui e 370 de Santiago. Dessa forma, o estudo de Lagos *et al.*

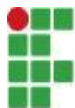




(2011) mostrou que os estudantes Rapa-Nui obtiveram as maiores porcentagens de risco de TDAH (20,8%) comparado aos estudantes Aymara (8,3%) e os de Santiago (9,7%). Os estudantes Rapa-Nui apresentaram, também, uma alta pontuação de risco de hiperatividade e de problemas emocionais. No que diz respeito aos estudantes de Santiago, esses obtiveram as menores pontuações médias de risco de hiperatividade. Além disso, as três populações estudadas apresentaram diferentes frequências genéticas dos genes dopaminérgicos e todas as comparações entre pares das populações estudadas (para os genes DRD4 e DAT1) foram estatisticamente significativas. Esses achados indicam que os indivíduos da etnia Rapa-Nui possuem maior risco de apresentarem TDAH, uma vez que este foi o grupo com a presença de alelos menos frequentes e até ausentes nas outras populações como o DRD4/2.

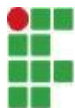
De forma semelhante, Carrasco CH *et al.* (2004) e Henríquez B *et al.* (2008) conduziram trabalhos com o objetivo de investigar, respectivamente, associações entre os alelos DAT1/10 e DRD4/7 e a TDAH; e a combinação desses mesmo alelos como fator de risco para a TDAH em famílias chilenas. Em ambos os estudos todos os indivíduos foram submetidos à Bateria de Avaliação de Inteligência Wechsler (WISC-R) e seus comportamentos sociais foram avaliados com base no teste Conners aplicado aos pais. Para a análise genética, uma alíquota de sangue foi retirada de cada paciente para que se pudesse amplificar as regiões polimórficas contendo o VNTR dos genes DRD4 e DAT1, por meio da PCR. Para a verificação de associações dos alelos DRD4/7R e DAT1/10R com a TDAH, os autores realizaram o método de irmandades discordante, que consiste em comparar os genótipos dos indivíduos afetados pela TDAH (casos) com os de irmãos sem o diagnóstico (controle). Esses autores obtiveram maior frequência genotípica do alelo DRD4/7 em casos do que em controles, mas com significância estatística apenas em Carrasco CH *et al.* (2004). Já quanto à frequência genotípica de DAT1/10, em ambos os estudos essa frequência se apresentou maior em casos do que em controles, mas apenas Henríquez B *et al.* (2008) obtiveram significância estatística. Apesar disso, Henríquez B *et al.* (2008) também obtiveram alta significância estatística na diferença da frequência conjunta dos alelos DRD4/7 e DAT1/10 em casos e controles.

No que tange ao uso de EEG no estudo do TDAH, Silva *et al.* (2018) foram os primeiros a avaliar se crianças com TDAH apresentam bandas alfa, beta e SMR (ritmo sensório-motor) na EEG. Esse estudo relaciona os dados obtidos na EEG, de crianças



com diagnóstico de TDAH ( $n = 7$ ) e sem o diagnóstico ( $n = 7$ ), durante períodos de descanso e durante a realização de uma tarefa motora que requer alto nível de atenção. Nesse estudo, as crianças foram submetidas à leitura das ondas corticais alfa, beta e SMR na EEG nos pontos Cz (localizado exatamente no topo do crânio), A1 (orelha esquerda) e A2 (orelha direita), durante 4 minutos: 2 minutos em repouso e 2 minutos durante a realização de uma tarefa de habilidade motora. Nessa atividade, um software grava o tempo que cada indivíduo leva para responder aos estímulos apresentados em uma tela. Esses autores observaram que no grupo sem TDAH não houve diferenças nas bandas alfa, beta e SMR nem durante descanso e nem durante a tarefa motora. Por outro lado, o grupo com TDAH apresentou diferenças tanto entre o período de descanso e o período de atividade, quanto em relação ao grupo sem TDAH no período de atividade. Os dados apontam que durante a realização de uma atividade motora, crianças com TDAH apresentam bandas alfa, beta e SMR significativamente mais altas do que crianças sem o transtorno (SILVA *et al.*, 2018).

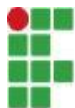
Em uma outra análise utilizando, também, a EEG, Solovieva *et al.* (2016) relacionaram dados de avaliações neuropsicológicas com EEG em crianças mexicanas na pré-escola diagnosticadas com TDAH. Todos os indivíduos (14 casos e 10 controles) foram submetidos a duas avaliações, uma avaliação neuropsicológica qualitativa e uma gravação de EEG enquanto estavam acordadas. A análise dos resultados da avaliação neuropsicológica é feita com base na presença ou ausência de alguns erros específicos, que apontam o estado funcional dos mecanismos corticais e subcorticais do cérebro. Já a EEG foi realizada com taxas de amostragem de 250 Hz, nas regiões corticais F3, F4, F7, F8, T3, T5, T4, T6, P3, P4, O1 e O2. Em condições de vigília, foram realizadas as operações: (a) abertura e fechamento dos olhos, (b) fotoestimulação (8-12 Hz) e (c) hiperventilação (90 s). Solovieva *et al.* (2016) perceberam que as crianças diagnosticadas com TDAH cometeram erros em (1) tarefas que avaliam a regulação e o controle da atividade; (2) organização sequencial motora e a práxis dinâmica e (3) análise e síntese espacial. Além disso, os autores sistematizaram o tipo de comprometimento dos indivíduos por meio de uma análise qualitativa dos tipos de erro. Essa análise permitiu identificar 3 perfis clínicos principais: (1) dificuldade de regulação e controle (11 casos), caracterizado por erros de impulsividade, rotação de elementos, perseverança e falta de planejamento, que não foram observados no grupo controle; (2) dificuldades graves nas funções



espaciais (1 caso), caracterizado pela falta de proporção e integração na atividade de copiar um relógio e uma casa; (3) falta de ativação no trabalho do tônus cortical (2 casos), onde houveram micro e macro letras, omissões, lentidão, problemas de inclinação, espaços entre os elementos perceptivos e perda da linha de base nas tarefas gráficas. Entre os indivíduos do perfil 1, composto apenas por crianças casos, foram encontradas duas variantes na análise visual qualitativa da EEG, uma apontando estado funcional desfavorável do tronco cerebral superior, principalmente no nível fronto-talâmico e outro que apresenta características do nível diencefálico. No perfil 2 a análise da EEG gerou padrões desviantes de atividade elétrica nos setores caudais - occipital e parietal. Já no perfil 3, um status funcional não ideal no tronco cerebral inferior foi identificado. O Quadro 2 sumariza os biomarcadores identificados deste estudo, bem como os autores responsáveis pelos artigos incluídos.

QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA RS.

Biomarcadores	Genes/Pontos da EEG	Principais achados	Autores (ano)
10R/9R (VNTR de 40 pb 3' UTR)  5HTTLPR inserção/deleção de 44 pb (promotor)  rs4680 (região codificadora)  rs6265 (região codificadora)	DAT1  SERT  COMT  BDNF	Nenhum dos alelos dos pais heterozigotos foi transmitido preferencialmente aos seus respectivos filhos com TDAH	Ortega-Rojas <i>et al.</i> (2017)
DRD4/2, DRD4/3, DRD4/4, DRD4/5, DRD4/6 e DRD4/7	DRD4	Obteve-se uma associação entre o genótipo 2R/4R e o risco de TDAH ( $p < 0,05$ , OR = 3,7) entre os estudantes Rapa-Nui	Rothhammer <i>et al.</i> (2012)
DRD4/2, DRD4/3, DRD4/4, DRD4/5, DRD4/6, DRD4/7, DRD4/8, DRD4/9 e DRD4/10.  DAT1/3, DAT1/5, DAT1/7, DAT1/8, DAT1/9, DAT1/1,0 DAT1/11, DAT1/12 e DAT1/13	DRD4  DAT1	Estudantes Rapa-Nui obtiveram as maiores porcentagens de risco de TDAH (20,8%), além de alta pontuação de risco de hiperatividade e de problemas emocionais. Todas as comparações entre pares das populações estudadas (para os genes DRD4 e DAT1) foram estatisticamente significativas	Lagos <i>et al.</i> (2011)



DRD4/7 DAT1/10	DRD4 DAT1	A frequência genotípica do alelo DRD4/7 (homozigotos) foi significativamente maior nos indivíduos com diagnóstico de TDA do que os indivíduos sem o diagnóstico	Carrasco CH <i>et al.</i> (2004)
DRD4/7 + DAT1/10	DRD4 e DAT1	A frequência genotípica de DAT1/10 foi 18% maior em casos do que em controles. Entretanto, a frequência conjunta dos alelos DRD4/7 e DAT1/10 em casos e controles é altamente significativa	Henríquez B <i>et al.</i> (2008)
Alfa, Beta e SMR	Cz, A1 e A2	A realização de uma tarefa que requer atenção gera alterações em áreas corticais de indivíduos com TDAH, independente da presença de comorbidades	Silva <i>et al.</i> (2018)
Este estudo não investigou ondas específicas	F3, F4, F7, F8, T3, T5, T4, T6, P3, P4, O1 e O2	Identificação de 3 perfis clínicos: (1) dificuldades de regulação e controle, (2) falta de ativação no trabalho do tônus cortical e (3) dificuldades graves nas funções espaciais. Entre esses perfis foi observado estado funcional desfavorável do tronco cerebral superior (perfil 1), padrões desviantes de atividade elétrica nos setores caudais - occipital e parietal (perfil 2) e um status funcional não ideal no tronco cerebral inferior foi identificado (perfil 3).	Solovieva <i>et al.</i> (2016)

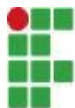
FONTE: a Autora (2019).

### 2.3.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Este trabalho buscou investigar, em produções científicas disponíveis na base de dados SciELO, biomarcadores que pudessem estar associados ao desenvolvimento do TDAH e identificar ferramentas biotecnológicas que vem sendo utilizadas no estudo desses biomarcadores. Foram encontrados estudos de potenciais biomarcadores concentrados em duas grandes áreas: genética e eletroencefalográfica.

Fatores genéticos estiveram associados ao TDAH. Os principais genes investigados foram: DAT1 (CARRASCO CH *et al.*, 2004; HENRÍQUEZ B *et al.*, 2008; LAGOS *et al.*, 2011; ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017), DRD4 (CARRASCO CH *et al.*, 2004; HENRÍQUEZ B *et al.*, 2008; LAGOS *et al.*, 2011; ROTHHAMMER *et al.*, 2012), SERT (ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017), COMT (ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017) e BDNF (ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017).

Entretanto, tais genes não obtiveram associações significativas em todos os estudos. Variantes do gene DAT1 foram investigadas em quatro estudos, mas apenas



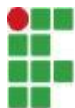
Lagos *et al.* (2011) e Henríquez B *et al.* (2008) obtiveram associações estatisticamente significativas entre este gene e o TDAH. O gene DRD4, também investigado em quatro estudos, apresentou associação estatisticamente significativa com o TDAH em três deles (ROTHHAMMER *et al.*, 2012; LAGOS *et al.*, 2011; CARRASCO CH *et al.*, 2004). Já os genes SERT, COMT e BDNF não obtiveram uma associação estatisticamente significativa com o transtorno (ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017).

O uso de amostras populacionais maiores pode minimizar erros amostrais e aumentar a confiabilidade dos dados. Além disso, a escolha do método pode reduzir consideravelmente fatores de interferência na amostra. O TDT e o método de irmandades discordante, por exemplo, são de extrema relevância, pois não possuem fatores de distorção como, por exemplo, status socioeconômico, estratificação populacional, nutrição e aspectos psicossociais, uma vez que os indivíduos estudados compartilham o mesmo ambiente familiar (CARRASCO CH *et al.*, 2004; HENRÍQUEZ B *et al.*, 2008; ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017).

Investigações preliminares em diferentes bases de dados indicou duas revisões de literatura que citam outros genes de suscetibilidade do TDAH. Entre eles estão os genes DRD5 (receptor de dopamina D5), HTR1B (receptor de serotonina 1B), SNAP25 (codifica uma proteína reguladora da vesícula sináptica conhecida como SNAP25) (FARAONE; LARSSON, 2019), DBH (codifica a enzima dopamina-beta-hidroxilase), ADRA2A e ADRA2C (codificam, respectivamente, os receptores adrenérgicos  $\alpha$ 2A e  $\alpha$ 2C) (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002). No entanto, esses genes não foram investigados em nenhum dos artigos incluídos neste trabalho. Observou-se que, entre os estudos incluídos, poucos genes foram analisados e que as variantes dos genes DRD4 e DAT1 foram as mais investigadas em relação aos demais genes (SERT, COMT e BDNF).

Essa observação pode estar relacionada à abrangência dos periódicos da SciELO, indicando que os países que possuem periódicos nessa base de dados têm investigado, mais amplamente, os primeiros genes que foram associados ao TDAH. Isso pode indicar que a literatura da América Latina carece de estudos acerca de outras variantes genéticas.

Mesmo havendo poucos genes investigados, é evidente que o número de estudos acerca dos potenciais biomarcadores genéticos é consideravelmente maior que o número de estudos sobre biomarcadores eletroencefalográficos na



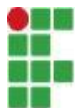
compreensão do TDAH. Além disso, os dois únicos estudos de EEG incluídos foram publicados a partir de 2016, sendo que Silva *et al.* (2018) realizaram o primeiro estudo a gravar as bandas alfa, beta e SMR em crianças com e sem TDAH. Esse resultado sugere que o estudo de ondas eletroencefalográficas como potenciais biomarcadores do TDAH é recente.

Além disso, referente à interpretação dos padrões eletroencefalográficos, Solovieva *et al.* (2016) utilizaram uma análise visual qualitativa, realizada por dois especialistas no assunto. Do ponto de vista diagnóstico, esse método de análise da EEG pode ser pouco viável, pois exige a interpretação de um especialista, tornando-a subjetiva, o que dificultaria a avaliação médica do exame. Por outro lado, essa questão abre possibilidades de inserção da biotecnologia no desenvolvimento, por exemplo, de ferramentas que possam assessorar o médico na interpretação dos padrões da EEG ou no desenvolvimento de diferentes formas de coleta de dados eletroencefalográficos.

Embora alguns procedimentos biotecnológicos sejam realizados, eles não estão atrelados à Biotecnologia na literatura científica. O termo “biotecnologia” não é mencionado em nenhum estudo sequer. Por essa razão, existe uma necessidade de que a Biotecnologia explore e desenvolva técnicas instrumentais para possíveis diagnósticos nessa área. Com a aparição do nome “Biotecnologia” junto à busca de biomarcadores associados ao TDAH, essa área terá mais visibilidade para a atuação da biotecnologia no estudo de um método diagnóstico mais efetivo.

A inserção da Biotecnologia no desenvolvimento de tecnologias diagnósticas modernas ainda é recente, tendo em vista que o estudo da genômica, por exemplo, inicia-se na década de 1970 (REIS *et al.*, 2009). Contudo, muitos procedimentos biotecnológicos já fazem parte da rotina de outros profissionais, seja na área da saúde ou nas demais áreas. Apesar disso, esses procedimentos ainda não são claramente delimitados como biotecnológicos, embora os cursos de Biotecnologia entendam que sejam. Esses procedimentos ainda não são classificados dessa forma e, por isso, a Biotecnologia está se definindo enquanto área, sistematizando esses conhecimentos dentro da sua área de estudos.

A presente pesquisa obteve estudos de biomarcadores genéticos e eletroencefalográficos. Entretanto, esse resultado não exclui a existência de outros potenciais biomarcadores associados ao TDAH. Esse resultado pode estar



relacionado à carência pesquisas locais que investiguem outros marcadores biológicos passíveis de associação com o transtorno. Pode ainda indicar a ausência de tecnologias capazes de rastrear não apenas outros marcadores genéticos e eletroencefalográficos, como também outros tipos de biomarcadores do TDAH.

A Biotecnologia tem se destacado no contexto de testes diagnósticos de alto conteúdo tecnológico. Além de maior sensibilidade e precisão os ensaios moleculares desenvolvidos nessa área apontam para a possibilidade do diagnóstico precoce de diversas doenças (REIS *et al.*, 2009). Dessa forma, o desenvolvimento e aplicação de técnicas para analisar variantes genéticas associadas ao TDAH poderiam corroborar para um melhor entendimento do transtorno e, futuramente, no diagnóstico precoce.

Nesta pesquisa buscou-se desenvolver uma RS dos potenciais biomarcadores associados ao TDAH por meio da base de dados SciELO. Todavia, foram encontrados poucos estudos acerca do tema de interesse. Isso, de fato, pode estar relacionado a uma carência na literatura de investigações nessa área, mas também pode ter resultado de um uso inadequado de descritores. O descritor “biotecnologia”, por exemplo, não foi incluído pois, em uma pesquisa preliminar, quando esse descritor foi utilizado, nenhum estudo foi mostrado na plataforma. Caso os resultados obtidos na SciELO fossem comparados com outras bases de dados, a pesquisa poderia ter obtido resultados mais robustos.

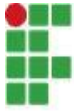
Não obstante, este estudo pode ser de grande utilidade, pois dá prosseguimento a uma área que ainda está sendo explorada, colocando-a no foco de possíveis intervenções biotecnológicas. Ainda assim, mais estudos devem ser desenvolvidos para que se obtenham resultados conclusivos. No futuro, o descritor “biotecnologia” poderá ter maiores potencialidades em estudos de revisão, como este.

## **3 ESTUDO 2**

### **3.1 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1.1 TRATAMENTOS PARA O TDAH**

Tendo em vista os prejuízos provocados por sintomas de TDAH em atividades cotidianas dos indivíduos afetados, faz-se necessário um tratamento adequado. O

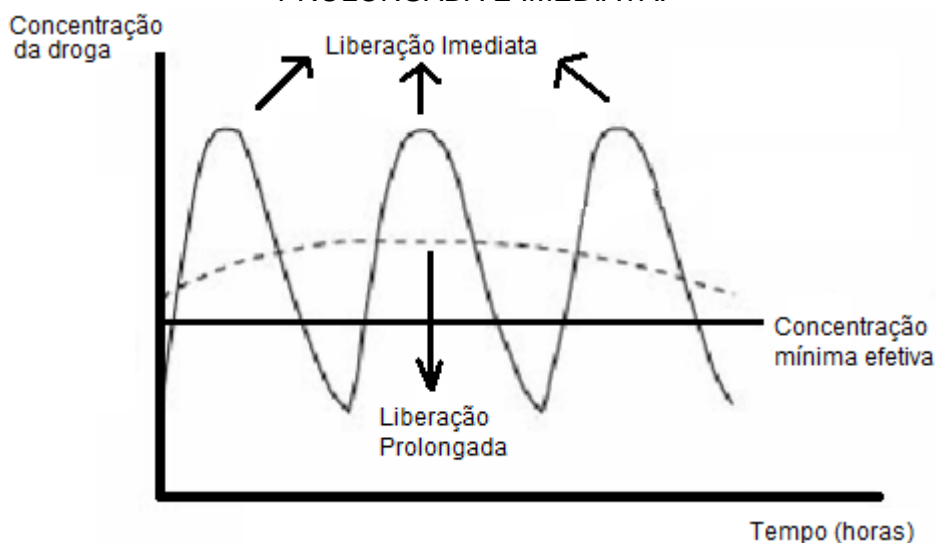


tratamento requer uma abordagem múltipla de intervenções psicossociais e psicofarmacológicas. No âmbito das intervenções psicofarmacológicas, são indicados estimulantes para o tratamento dos sintomas (FARDIN; PILOTO, 2015).

O metilfenidato é um fármaco comercializado no Brasil com os nomes de Ritalina® (10 mg), Ritalina LA® (10, 20, 30 ou 40 mg) e Concerta® (18, 36 ou 54 mg), sendo indicado para o tratamento do TDAH. Tal medicamento eleva o nível de alerta do SNC inibindo seletivamente a recaptação de dopamina e noradrenalina extracelulares (COSTA, 2016). O metilfenidato é identificado na lista de substâncias psicotrópicas A3 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estando sujeito ao Controle Especial, de acordo com a Portaria 344/98. Dessa forma, ele só pode ser prescrito através de receituário amarelo, notificação tipo “A”, que possui validade de 30 dias em todo o território nacional (MADRUGA; SOUZA, 2009).

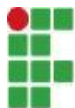
A principal diferença entre Ritalina®, Ritalina LA® e Concerta® é a forma de liberação do princípio ativo. Tanto a Ritalina LA® quanto o Concerta® possuem um sistema de liberação prolongada. Esse mecanismo baseia-se na liberação gradual do princípio ativo após a administração do medicamento, prolongando a resposta farmacológica ativo (Figura 12). Já a Ritalina® é um medicamento de liberação imediata. Ao ser ingerida uma cápsula de Ritalina®, 100% do princípio ativo é automaticamente liberado no organismo e, com o decorrer do tempo, a concentração da droga diminui até cessar ou até que seja administrado outra dose (FERRAZ, 2011).

FIGURA 12 - REPRESENTAÇÃO DOS MECANISMOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA E IMEDIATA.



FONTE: adaptado de Ferraz (2011).





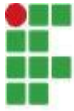
As formulações de liberação prolongada são mais vantajosas, pois são mais seguras; reduzem o potencial de abuso, por diminuir o risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de metilfenidato e evita administração de vários comprimidos por dia (ROSA; TELLES, 2009)

Além do metilfenidato, outros psicofármacos têm sido utilizados no tratamento de sintomas do TDAH. Dentre esses medicamentos estão antidepressivos (como a bupropiona e nortriptilina) e antipsicóticos (como a risperidona). Embora esses psicofármacos também sejam utilizados, estudos comprovam que o efeito de estimulantes é superior em respostas clínicas (ROSA; TELLES, 2009).

Por ser um transtorno relacionado à dificuldade de modular a atenção, controlar os impulsos e planejar alvos e mecanismos de ação, o TDAH tende a impactar, de forma significativa, entre outros problemas comportamentais, no processo de aprendizagem. Frequentemente, os comportamentos de crianças com TDAH são considerados indisciplinados pela dificuldade que possuem em manter-se atentas e seguir regras e normas. Uma vez que os sintomas que trazem prejuízo ao desempenho escolar, estudantes com TDAH necessitam de uma abordagem interdisciplinar (FONSECA; MUSZKAT; RIZUTTI, 2012).

Além do tratamento psicofarmacológico, abordagens psicossociais constituem fatores fundamentais no tratamento do TDAH. Dentre essas abordagens, está a intervenção familiar, na qual as famílias devem ser corretamente instruídas a respeito do transtorno. Além disso, os profissionais das escolas devem ser orientados sobre as necessidades de indivíduos diagnosticados, como alocá-los em salas com poucos estudantes, incorporar atividades físicas em estratégias de ensino, disponibilizar o máximo de atendimento individualizado possível, entre outros. Muitas vezes é necessário um reforço de conteúdos, visando eliminar lacunas de conteúdos anteriores (ROSA; TELLES, 2009). A mediação pedagógica e psicopedagógica também traz possibilidades de avanços, à medida que permitem encontrar uma maneira mais adequada de lidar com crianças em período escolar que foram diagnosticadas com TDAH (FONSECA; MUSZKAT; RIZUTTI, 2012).

### 3.1.2 CONTEXTOS SOCIOECONÔMICO, ESCOLAR E FAMILIAR



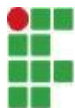
É no contexto acadêmico que os sintomas do TDAH, muitas vezes, são identificados, principalmente nas primeiras séries escolares. Diante de diferentes crianças que apresentam características de desenvolvimento típicas ou comuns para aquela faixa etária, profissionais da escola, frequentemente, identificam crianças com comportamentos que parecem destoar dos demais, indicando possíveis sintomas do TDAH. Esse tipo de identificação no contexto escolar é de suma importância para que sejam oportunizadas à criança intervenções familiares e escolares precoces e adequada, que contribuam para aprimorar suas oportunidades de aprendizado (FONSECA; MUSZKAT; RIZUTTI, 2012).

Em uma avaliação de problemas comportamentais infantis no geral, não se deve levar em consideração apenas fatores individuais, como neurobiológicos e psicológicos. Devem-se considerar também as condições ambientais nas quais o indivíduo está inserido, uma vez que esse contexto pode contribuir para o agravamento do transtorno. Essas condições englobam, entre outras relações, as familiares. No que diz respeito ao contexto familiar, ainda que não seja apontado como uma causa do transtorno, alterações nesse contexto somadas às predisposições neurobiológicas, podem constituir fatores críticos na modificação da trajetória do transtorno, além de intensificar seus sintomas (GUILHERME *et al.*, 2007).

Uma revisão sistemática desenvolvida por Guilherme *et al.* (2007), identificou que um relacionamento matrimonial hostil está diretamente ligado à relação entre os pais e desses para com o filho. Esse relacionamento agressivo pode impactar em problemas externalizantes, como o TDAH, e internalizantes, como a ansiedade e a depressão, resultantes da forma como a criança percebe esses conflitos. Além disso, verificou-se que a escolaridade materna, a estimulação ambiental e o nível socioeconômico constituem algumas circunstâncias expressivas no desenvolvimento cognitivo infantil, fator diretamente relacionado aos sintomas do TDAH.

Diante do exposto, entende-se que o contexto familiar e escolar e o diagnóstico do transtorno constituem fatores decisivos para que a qualidade de vida dos indivíduos com TDAH seja elevada e que não haja prejuízos em seu desenvolvimento pessoal, acadêmico e profissional, ou que esses prejuízos sejam minimizados (GUILHERME *et al.*, 2007).

### 3.1.3 PROGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO GRATUITA DE RITALINA



Tendo em vista a necessidade medicamentosa das populações de diferentes municípios, instituições como as Secretarias Municipais de Saúde disponibilizam gratuitamente determinados fármacos. Em geral, essa dispensa pública é destinada a pessoas de baixa renda, ou seja, pessoas que possuem receita de determinada medicação, mas que não possuem condições financeiras suficientes para arcar com o valor da medicação.

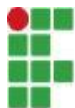
Em um município específico do estado do Paraná, a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) referente a esse município preocupa-se em disponibilizar, entre outros medicamentos, a Ritalina. Para tanto, são preenchidas as “FICHAS DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH”. Esse documento é preenchido por profissionais de assistência social da SMS com as informações dos pacientes com TDAH que têm a receita de Ritalina, mas seus responsáveis não possuem condições financeiras suficientes para custear o medicamento. O preenchimento da ficha é realizado durante uma conversa entre o responsável do indivíduo e o profissional de assistência social. Dessa forma, o objetivo das fichas é reter determinadas informações dos potenciais beneficiários (PBs) para que sejam realizadas análises socioeconômicas que vão ou não permitir o acesso gratuito ao medicamento.

Alguns dos requisitos levados em consideração para aprovação no programa são: (a) possuir diagnóstico de TDAH, (b) ter idade inferior a 18 anos, (c) estar matriculado em instituição escolar pública, (d) possuir receita de Ritalina (10 mg) e (e) a renda familiar ser considerada baixa.

### 3.1.4 BIOESTATÍSTICA

A bioestatística é uma subdivisão da estatística que analisa dados de pesquisas das ciências biológicas e ciências da saúde (BLAIR; TAYLOR, 2013). Assim como a estatística, ela envolve:

“[...] todas as etapas de uma pesquisa, desde o planejamento, coordenação, levantamento de dados por meio de amostragem ou censo, aplicação de questionários, entrevistas e medições com a máxima quantidade de informação possível para um dado custo, a consistência, o processamento, a organização, a análise e interpretação dos dados para explicar fenômenos socioeconômicos, a inferência, o cálculo do nível de confiança e do erro



existente na resposta para uma determinada variável e a disseminação das informações” (IGNÁCIO, 2010, p. 4).

A infinidade de fatores e contextos associados aos sintomas do TDAH torna seu diagnóstico delicado e complexo. Diante do impacto que as características familiares e escolares podem ter no diagnóstico do transtorno e, conseqüentemente, no tratamento, descrever essas características de uma amostra da população é fundamental para que se possa pensar políticas públicas efetivas.

Dessa forma, a bioestatística aplicada à criação de um panorama socioeconômico, familiar, escolar e de saúde, aliada à realização de análises que busquem possíveis correlações entre elas e o diagnóstico/tratamento do TDAH pode subsidiar debates sobre políticas públicas. Além disso, pode fomentar linhas de pesquisa que possam ampliar ou refutar as possíveis conclusões do estudo proposto.

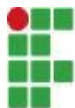
Portanto, faz-se necessária a identificação, caracterização, sistematização, e reunião de informações relevantes sobre os PBs da distribuição gratuita de Ritalina. Para tanto a bioestatística é uma ferramenta de grande potencialidade.

## **3.2 METODOLOGIA**

Inicialmente, contatou-se o setor Apoio Social da SMS, do município no qual foram coletados os dados, com o objetivo de fazer um levantamento sobre quais informações dos beneficiários eram registradas pela Secretaria no ato da autorização para a concessão do benefício. Além disso, alguns dos responsáveis pelo Programa foram questionados sobre a viabilidade de uma coparticipação da instituição neste estudo. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do IFPR e, após a sua aprovação (processo nº 3.363.997 datado de 03/06/2019), a coleta foi iniciada. O presente estudo foi realizado em 3 etapas: (a) coleta dos dados; (b) tratamento dos dados; e (c) análise dos dados. Os dados referidos foram extraídos das “FICHAS DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH”.

### **3.2.1 COLETA DOS DADOS**

Nesta primeira etapa, foram coletadas as informações de todas as “FICHAS DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH” (Figura 13) disponíveis na SMS, preenchidas no ano de 2018. Foram coletadas, também, as informações das



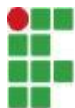
fichas de reavaliação preenchidas no mesmo ano. Após isso, foram selecionadas e tabuladas as informações de cada ficha que contivessem dados relativos à identificação do PB; situação educacional; composição familiar; situação de saúde e ao relatório dos PBs.

FIGURA 13 - DADOS COLETADOS DAS “FICHA DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH”.

FICHA DE ATENDIMENTO SOCIAL - USUÁRIOS COM TDAH					
<b>IDENTIFICAÇÃO DO USUÁRIO</b>					
Nome: _____			CNS: _____		
Data de nascimento: _____		Estado civil: _____			
Endereço: _____			Bairro: _____		
Nome da mãe: _____					
<b>SITUAÇÃO EDUCACIONAL</b>					
Escola: _____			Série: _____		
<input type="checkbox"/> Municipal		<input type="checkbox"/> Estadual		<input type="checkbox"/> Particular	
<input type="checkbox"/> Especial					
Contraturno: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
Atividades extracurriculares: _____					
Teve reprovações: _____					
<b>COMPOSIÇÃO FAMILIAR</b>					
Nome	Idade	Grau de parentesco	Estado civil	Profissão	Renda
<b>SITUAÇÃO DE SAÚDE</b>					
Médico: _____					
Quantidade de comprimidos por dia: _____					
SUS: <input type="checkbox"/> Cismepar <input type="checkbox"/> Policlínica <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> Outros, especificar: _____					
<input type="checkbox"/> Plano de saúde			<input type="checkbox"/> Particular, especificar: _____		
Patologias: Quais? _____					
Outros medicamentos: Quais? _____					
Terapias: <input type="checkbox"/> Psicólogo <input type="checkbox"/> Fonoaudiólogo <input type="checkbox"/> Outras, especifique: _____					
<b>RELATÓRIO</b>					
_____					
_____					

FONTE: a Autora (2019)

Os dados coletados referentes à identificação do PB compreendem: nome; data de nascimento; nome da mãe; endereço; bairro; e número do Cartão Nacional de Saúde (CNS) para atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS). Já situação educacional registra: nome da escola e a série escolar. Além disso, contempla o sistema da escola cursada (municipal, estadual, especial ou particular); se o indivíduo participa de contraturno e/ou realiza alguma atividade extracurricular.

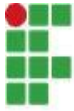


No que diz respeito à composição familiar, essa sessão é composta por informações das pessoas que residem na casa junto ao PB. As informações coletadas da composição familiar são: nome; idade; grau de parentesco (com o PB); profissão e renda. Já os itens relativos à situação de saúde são: nome do médico; quantidade de comprimidos de Ritalina por dia (prescrita pelo médico) e o sistema no qual a consulta foi realizada. Quando a consulta havia sido realizada pelo SUS, era requisitado especificar se ela ocorreu por meio do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema (Cismepar), Policlínica, Hospital Universitário (HU) ou outros meios. Caso a consulta não tenha ocorrido pelo SUS, era necessário informar se ela foi realizada por meio de plano de saúde ou por consulta particular. Além disso, a situação de saúde inclui dados relativos às patologias apresentadas pelo PB; outros medicamentos utilizados; e a(s) terapia(s) realizada(s), caso houvesse. Por fim, o campo “relatório” é destinado a observações do PB consideradas relevantes pelos profissionais de assistência social e a informação se o medicamento foi ou não liberado. No campo “relatório” foi coletada apenas a informação que indicava se o medicamento foi ou não liberado para o PB.

### 3.2.2 TRATAMENTO DOS DADOS

As informações coletadas de cada PB foram utilizadas para a criação de 30 variáveis categóricas e contínuas. As variáveis tratadas como categóricas são: (1) CNS, (2) escola municipal, (3) escola particular, (4) escola estadual, (5) escola especial, (6) contraturno, (7) atividade extracurricular, (8) reside com pai e mãe, (9) auxílio, (10) receita de neurologista, (11) receita de psiquiatra, (12) receita de pediatra, (13) consulta pelo SUS, (14) consulta por plano de saúde, (15) consulta particular, (16) outro tipo de consulta, (17) outra característica de saúde, (18) outros medicamentos, (19) terapia, (20) liberação e (21) reavaliação. Já as variáveis tratadas como contínuas são: (22) mês, (23) idade, (24) série escolar, (25) reprovação, (26) número de pessoas que residem na casa, (27) número de irmãos, (28) valor monetário declarado por pessoa, (29) número de pessoas que trabalham na casa e (30) comprimidos por dia.

Todas as variáveis categóricas foram dicotômicas (1 = sim e 0 = não). Na variável CNS foi registrado como “sim” os casos em que o número do CNS constava na ficha do PB ou na base de dados eletrônica da SMS e foi registrado “não” quando



o número do CNS não constava em nenhum dos meios citados. Na variável escola municipal foi registrado como “sim” os casos de PBs matriculados em escolas municipais e “não” para PBs matriculados em escolas estaduais, particulares ou especiais. O mesmo raciocínio foi utilizado nas variáveis escola estadual, escola, particular e escola especial.

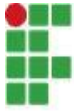
A variável contraturno foi registrada como “sim” quando a alternativa “sim” da ficha foi assinalada e nos casos que constava por escrito: sala de recurso multifuncional, projeto Vista Bela, reforço, sala de apoio e sala de recurso. Foi registrado “não” para essa variável quando a alternativa “não” da ficha estava assinalada e nos casos que constava por escrito: aguardando, escola integral, COL, escola não ofereceu, fila de espera, sala de recurso, oficina e professor de apoio.

A variável atividade extracurricular foi registrada como “sim” quando constava atividade(s) que o PB desenvolvia fora de período escolar. Foi registrado “não” para essa variável quando no campo de preenchimento constava informações como “tem professor de apoio” e “(escola de) período integral”.

A variável reside com pai e mãe foi registrada como “sim” quando o PB residia apenas com pai e mãe ou com pai, mãe e quaisquer outros familiares. Foi registrado “não” nos casos em que o indivíduo residia com apenas um dos pais, nenhum dos pais ou em casa de acolhimento.

A variável auxílio foi registrada como “sim” quando havia, em qualquer campo da composição familiar, dado referente ao recebimento de algum tipo de auxílio de qualquer membro da composição familiar (ex. pensão alimentícia, aposentadoria, etc.) ou auxílio para a família toda (ex. bolsa família). Foi registrado “não” nos casos que não constava nenhuma informação referente a auxílios recebidos e quando constava que o auxílio havia sido interrompido. Ressalta-se que essa informação não era requisitada na ficha, embora tenha sido relatada em diversas delas.

As variáveis receita de neurologista, receita de pediatra e receita de psiquiatra foram utilizadas com base na especialidade do médico responsável pela prescrição da Ritalina. Dessa forma, na variável receita de neurologista foi registrado “sim” nos casos em que o médico que prescreveu o medicamento era especialista em neurologia e “não” quando a especialidade do médico era pediatria ou psiquiatria. O mesmo critério foi utilizado nas variáveis receita de pediatra e receita de psiquiatra.



A variável consulta pelo SUS foi registrada como “sim” nos casos em que a alternativa “cismepar”, “policlínica” ou “HU” estava assinalada. Foi registrado “não” quando nenhuma das três alternativas havia sido assinalada.

A variável consulta por plano de saúde foi registrada como “sim” quando a alternativa “Plano de Saúde” estava assinalada e “não” quando ela estava em branco. A variável consulta particular foi registrada como “sim” quando a alternativa “Particular” estava assinalada e “não” quando ela estava em branco. A variável outro tipo de consulta foi registrada como “sim” quando a alternativa “Outros, especificar:” estava assinalado e “não” quando ela estava em branco.

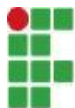
A variável outra característica de saúde é destinada a outros sintomas, doenças e/ou transtornos apresentados pelo PB e relatados na conversa com a assistente social. Essa variável foi registrada como “sim” quando havia outro sintoma, doença e/ou transtorno além do TDAH e seus sinônimos (TDA, DA, Déficit de Atenção, Déficit de Atenção e dificuldade de aprendizado ou Hiperatividade). Foi registrado como “não” quando esse campo estava em branco, com um traço, escrito “não” ou quando constava apenas “TDAH” ou sinônimos.

A variável outros medicamentos é destinada a qualquer medicamento que o PB estivesse fazendo uso durante no período do preenchimento da ficha. Essa variável foi registrada como “sim” quando constava o nome de outro(s) medicamento(s) além da Ritalina no campo “Outros Medicamentos? Quais?”. Foi registrado “não” quando esse campo estava em branco, com um traço ou escrito “não”.

A variável terapia indicava se o PB participava de algum tipo de terapia (ex. psicólogo, fonoaudiólogo, etc.). Essa variável foi registrada como “sim” nos casos em que uma, duas ou todas as alternativas do campo “Terapias” (Psico, Fono e outras) estava(m) assinalada(s). Foi registrado como “não” nos casos em que todas as alternativas estava em branco e nos casos de relatos que o PB estava aguardando algum tipo de terapia ou que já havia realizado em outro momento.

A variável liberação foi registrada como “sim” quando constava escrito “liberado” ou “liberado o fornecimento” no campo “relatório” da ficha. Foi registrada como “não” quando constava escrito “não liberado” ou “não liberado o fornecimento” no campo “relatório”.





Os dados da variável reavaliação foram obtidos diretamente do sistema digital da SMS (Saúde Web). Portanto, foi registrada como “sim” quando a ficha se tratava de reavaliação e “não” quando se tratava de uma nova ficha.

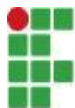
No que diz respeito às variáveis contínuas, a variável mês, referente ao mês no qual a ficha do PB foi preenchida na SMS. Essa variável pôde assumir valores de 1, para o mês de janeiro, até 12, mês de dezembro.

A variável idade foi calculada com base na data de nascimento coletada e o último dia do mês no qual a ficha do PB foi preenchida. Uma vez que a data exata de preenchimento da ficha não foi coletada, calculou-se quantos anos completos o indivíduo tinha no fim do mês em questão.

A variável série escolar foi coletada diretamente da ficha e corresponde à série que estava sendo cursada pelo PB no ano de 2018. As séries do ensino fundamental (EF) foram registradas de 1 (1º ano do EF) a 9 (9º ano do EF). Já às variáveis do ensino médio (EM) foram registradas de 10 (1º ano do EM) a 12 (3º ano do EM).

A variável reprovação refere-se ao número de vezes que o PB ficou retido na mesma série escolar. Foi registrado como “0” (nenhuma reprovação) quando o campo “Reprovações” da ficha encontrava-se em branco ou quando constava escrito “não” ou um traço. A variável número de pessoas que residem na casa foi calculada contando o número de indivíduos listados na composição familiar, tanto os maiores de 18 anos quanto os menores juntamente ao PB. O número de irmãos foi calculado contando todos os campos da composição familiar no qual o grau de parentesco constava escrito “irmã” ou “irmão”.

O valor monetário declarado por pessoa foi calculado somando-se todas as informações contidas nos campos “Renda” da composição familiar e dividindo esse valor pelo número de pessoas que residem na casa. Nessa variável foram considerados tanto dados relativos a salários quanto a seguro desemprego, aposentadoria e qualquer outro auxílio financeiro. Nos campos de renda que constavam uma faixa do valor recebido, o valor considerado no cálculo da variável foi a média aritmética do valor máximo e mínimo fornecido. Já nos casos que era informado o valor da diária e uma faixa do número de diárias feitas por semana, a renda foi calculada multiplicando-se o valor da diária pela média aritmética do número máximo e mínimo de diárias por semana e multiplicando-se esse valor por 4, referente às quatro semanas de cada mês. O cálculo dessa variável para todas as quantias



registradas em número de salários mínimo foi considerado o valor de cada salário mínimo de R\$ 954,00 (BRASIL, 2017).

A variável número de pessoas que trabalham na casa foi calculada contando todos os indivíduos, maiores de 18 anos, descritos na composição familiar que constava alguma quantia no campo “Renda” de cada um deles. Os casos de pessoas que recebiam apenas seguro desemprego, aposentadoria, auxílio doença ou outros auxílios não foram contabilizados nessa variável.

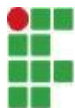
O número de comprimidos por dia diz respeito ao número de comprimidos de Ritalina que foram prescritos pelo médico para o PB administrar diariamente. Houve casos em que o indivíduo deveria administrar quantidades diferentes do medicamento por dia ao longo da semana. Nesses casos a variável foi calculada somando-se o número total de comprimidos administrados ao longo de uma semana e dividindo-se esse número por 7, referente aos sete dias de cada semana.

### 3.2.3 ANÁLISE DOS DADOS

A análise de dados, neste estudo, foi realizada em 2 etapas: análise descritiva e análise de correlações. Com o objetivo de obter um perfil da amostra, explorando e sumarizando seus os dados, foi realizada uma análise descritiva. Para isso, calculou-se as médias e desvio padrão das variáveis e as porcentagens de cada categoria da amostra.

Por fim, com o objetivo de obter uma medida de associação entre as variáveis, foram realizadas as análises de correlações bivariadas. Para tanto, foi calculado o coeficiente de correlação de Kendall ( $\tau$ ) de acordo com um teste bicaudal. Ainda que o coeficiente de Spearman seja mais utilizado em análises de correlação com variáveis não paramétricas, o teste de Kendall é mais indicado para amostras semelhantes às coletadas, amostras que utilizam *rankings* nos quais muitos indivíduos obtiveram o mesmo valor (FIELD, 2009).

As análises descritiva e de correlação foram realizadas por meio do software IBM SPSS® Statistics (versão 20.0). Em todos os casos de informações que não constavam na ficha ou no sistema eletrônico da SMS, essas variáveis foram tratadas como *missing*. Durante as análises, os casos de *missing* foram excluídos por par, para que não houvesse perda de outras variáveis do mesmo PB.



### 3.3 ANÁLISE DOS DADOS E RESULTADOS

#### 3.3.1 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

##### 3.3.1.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Foram coletados dados de 442 fichas de PBs do ano de 2018. No entanto cinco PBs possuíam duas fichas, por terem comparecido à SMS duas vezes ao longo do ano de 2018. Para cada caso, apenas a ficha mais recente foi considerada, restando 437 fichas. As informações das fichas foram extraídas e transformadas em variáveis contínuas e categóricas.

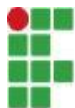
Todos os campos do estado civil dos PBs que estavam em branco ou nos quais constava “solteiro” ou “menor” (menor de idade) foram considerados como solteiros. Portanto, todos indivíduos enquadraram-se do estado civil solteiro (N = 437).

Quanto à série escolar, o 3º ano do EF foi o que concentrou a maior parte dos PBs em 2018 (n = 93, 21,3%). Além das seriações de EF e EM, os seguintes registros foram identificados: “sem seriação” (n = 7); “EJA (Educação de Jovens e Adultos)” (n = 1); “pré-escola” (n = 11); “1º ou 2º ciclo” (n = 4); ou campo em branco (n = 2). Esses casos não foram incluídos nas análises de correlações bivariadas para a variável série escolar, sendo tratados como *missing*.

No que se refere às atividades extracurriculares, 17,2% dos PBs (n = 75) praticavam alguma(s) delas. Entre as atividades descritas estão: projetos sociais, educacionais e profissionalizantes (n = 28); atividade esportiva (n = 25); artes marciais (n = 16); ballet (n = 4); cursos de informática/computação (n = 3); aulas de música/instrumento musical (n = 3); teatro (n = 1) e ioga (n = 1).

Referente à variável reprovação, foram observados 7 registros que não especificaram o número de reprovações dos PBs. Nos casos em que constava somente “sim” (n = 5) e “reprovou” (n = 1), a variável foi registrada como 1 (isto é, considerou-se uma reprovação). No caso em que constava “sim, várias vezes” (n = 1), essa informação foi substituída por 2 na variável.

Concernente à composição familiar, 40% dos PBs (n = 175) residiam apenas com pai e mãe ou com eles e outros familiares/indivíduos. Por outro lado, 35,2% dos PBs (n = 154) residiam apenas com a mãe, enquanto 0,7% (n = 3) dos indivíduos



residiam apenas com o pai. Além disso, 7% (n = 30) residiam apenas com a mãe e padrasto. Os outros PBs residiam com a mãe ou pai e outros cuidadores ou apenas outros cuidadores (por exemplo, avô, avó, tia, tio, padrasto, etc.).

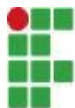
Em relação ao contexto financeiro, as fichas 204 PBs (46,7%) registraram o recebimento de um ou mais tipos de auxílios/benefícios financeiros. Foram eles: Bolsa Família (BF) (n = 89), pensões (alimentícia, por morte, entre outros) (n = 76), aposentadorias (invalidez, por idade, entre outros) (n = 25), Benefício de Prestação Continuada (BPC) (n = 25), seguro desemprego (n = 13), auxílio doença (n = 11), benefício do Programa Municipal de Transferência de Renda (PMTR) (n = 5) e auxílio reclusão (n = 1).

No que diz respeito às variáveis receita de neurologista, receita de psiquiatra e receita de pediatra, foram tratados como *missing* os casos (n = 18) de PBs que foram atendidos: (a) por médicos de especialidades que não eram neurologia, psiquiatria ou pediatria; (b) por médicos cujas especialidades não foram encontradas; (c) por dois médicos de especialidades diferentes; e (d) quando o nome do médico não constava na ficha.

Os PBs que foram consultados por meios que não o SUS, plano de saúde e consulta particular representam 5,7% da amostra (n = 25). Esses casos englobam consultas realizadas por meio de escolas, igrejas, convênio popular, atendimento voluntário, projetos de integração, ajuda de vereador e sindicatos.

Referente à variável outra característica de saúde 36,2% dos PBs (n = 158) possuem um(a) ou mais doenças, síndromes e/ou sintomas além do TDAH. Destes, 28 indivíduos possuem o Transtorno do Espectro Autista (TEA); 13 possuem algum tipo de atraso (nas funções cognitivas, do desenvolvimento, intelectual e na fala); 11 possuem transtorno de ansiedade ou sintomas de ansiedade; 11 possuem dislexia; e 10 possuem Transtorno Opositor Desafiador (TOD) ou sintomas desse transtorno. Além dessas foram identificadas outras condições que obtiveram frequência menor que 10, como déficit cognitivo/intelectual (n = 9), convulsões (n = 7), epilepsia (n = 7), entre outros.

No que se refere à variável outros medicamentos, 205 PBs (46,9%) faziam uso de um ou mais medicamentos além da Ritalina, principalmente de psicofármacos. Dentre os psicofármacos identificados estão: (a) ansiolíticos (antipsicóticos atípicos) (n = 115), como a risperidona (Zargus®), quetiapina e olanzapina; (b) estabilizadores



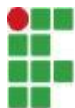
de humor (anticonvulsivantes) (n = 33), como carbamazepina (Tagretol®), lamotrigina, topiramato, ácido valpróico (Depakene® e Depakote®) e fenobarbital (Gardenal®); (c) antidepressivos (tricíclicos) (n = 27), como Imipramina (Tofranil®), Nortriptilina (Pamelor®) e amitriptilina (Tryptanol®); (d) antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) (n = 23), como Fluoxetina e Sertralina; (e) ansiolíticos (antipsicóticos típicos) (n = 9), como periciazina (Neuleptil®); (f) ansiolíticos (tradicionais de baixa potência) (n = 2), como clorpromazina (Amplicitil®); (g) antidepressivos (diversos) (n = 2), como bupropiona; (h) ansiolíticos (tradicionais de alta potência) (n = 1), como pimozida (Orap®); (i) estabilizadores de humor (lítio) (n = 1); e (j) ansiolíticos (benzodiazepínicos) (n = 1); entre outros. Em 7 casos o responsável não soube informar o nome do medicamento e houve outros 24 medicamentos que não fazem parte dos psicofármacos (n = 43).

Quanto à variável terapia, foram identificados 197 indivíduos (45,1%) que realizavam uma ou mais terapias. Dentre as terapias identificadas estão: psicoterapia (n = 157), fonoaudiologia (n = 58), acompanhamento com psicopedagogo (n = 11), fisioterapia (n = 6), terapia ocupacional (TO) (n = 6), acompanhamento com psiquiatra (n = 5), grupo de apoio (n = 3), acompanhamento com neurologista (n = 1), acompanhamento com endocrinologista (n = 1), entre outros.

Nos casos de crianças que residem em casas de acolhimento (n = 3) e de campos da ficha que não foram preenchidos, as variáveis número de pessoas que residiam na casa, número de irmãos, valor monetário declarado por pessoa, número de pessoas que trabalham na casa e reside com pai e mãe foram tratadas como *missing*. A Tabela 1 apresenta as médias, desvios padrão e número de PBs em cada variável.

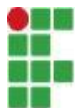
TABELA 1 - PANORAMA DESCRITIVO DA AMOSTRA.

Variável	Amostra N (%)	Sim	Não	Ausente n (%)
		n (%)	n (%)	
		M (DP)	Mín-Máx	
Mês	437 (100%)	-	-	0 (0%)
Idade	437 (100%)	10,20 (2,855)	5-23	0 (0%)
CNS	437 (100%)	436 (99,8%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Série escolar	413 (94,5%)	4,38 (2,320)	1-12	24 (5,5%)



Ministério da Educação

Escola municipal	437 (100%)	300 (68,6%)	137 (31,4%)	0 (0%)
Escola particular	437 (100%)	3 (0,7%)	434 (99,3%)	0 (0%)
Escola estadual	437 (100%)	119 (27,2%)	318 (72,8%)	0 (0%)
Escola especial	437 (100%)	14 (3,2%)	423 (96,8%)	0 (0%)
Contraturno	437 (100%)	217 (49,7%)	220 (50,3%)	0 (0%)
Atividade extracurricular	437 (100%)	75 (17,2%)	362 (82,8%)	0 (0%)
Reprovação	437 (100%)	0,55 (0,868)	0-4	0 (0%)
Número de pessoas que residem na casa	434 (99,3%)	3,80 (1,133)	2-9	3 (0,7%)
Reside com pai e mãe	434 (99,3%)	175 (40%)	259 (59,3%)	3 (0,7%)
Número de irmãos	437 (100%)	1,01 (0,917)	0-6	0 (0%)
Auxílio	437 (100%)	204 (46,7%)	233 (53,3%)	0 (0%)
Valor monetário declarado por pessoa	434 (99,3%)	389,57 (254,70)	0,00-2.500,00	3 (0,7%)
Número de pessoas que trabalham na casa	434 (99,3%)	0,97 (0,660)	0-3	3 (0,7%)
Receita de neurologista	417 (95,4%)	286 (65,4%)	131 (30,0%)	20 (4,6%)
Receita de psiquiatra	417 (95,4%)	48 (11,0%)	369 (84,4%)	20 (4,6%)
Receita de pediatra	417 (95,4%)	80 (18,3%)	337 (77,1%)	20 (4,6%)
Número de comprimidos por dia	432 (98,9%)	2,362 (0,9268)	0,5-7,0	5 (1,1%)
Consulta pelo SUS	434 (99,3%)	233 (53,3%)	201 (46,0%)	3 (0,7%)
Consulta por plano de saúde	434 (99,3%)	50 (11,4%)	384 (87,9%)	3 (0,7%)
Consulta particular	434 (99,3%)	114 (26,1%)	320 (73,2%)	3 (0,7%)
Outro tipo de consulta	434 (99,3%)	25 (5,7%)	409 (93,6%)	3 (0,7%)
Outra característica	436 (99,8%)	158 (36,2%)	278 (63,6%)	1 (0,2%)



de saúde				
Outros medicamentos	437 (100%)	205 (46,9%)	232 (53,1%)	0 (0%)
Terapia	437 (100%)	197 (45,1%)	240 (54,9%)	0 (0%)
Liberação	437 (100%)	428 (97,9%)	9 (2,1%)	0 (0%)
Reavaliação	437 (100%)	182 (41,6%)	255 (58,4%)	0 (0%)

Nota. média = M, desvio padrão = DP

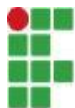
FONTE: a Autora (2019).

### 3.3.1.2 CORRELAÇÕES

No que se refere às correlações, serão relatados os coeficientes de correlação de Kendall ( $\tau$ ); os Intervalos de Confiança (IC) de 95% do *bootstrap* corrigido e tendencioso entre colchetes; e a significância ( $p$ ). A variável comprimidos por dia esteve correlacionada com as variáveis: idade,  $\tau = 0,152$ , IC 95% BCa [0,062, 0,238],  $p = 0,000$ , série escolar,  $\tau = 0,164$ , IC 95% BCa [0,079, 0,251],  $p = 0,000$ , escola municipal,  $\tau = -0,192$ , IC 95% BCa [-0,280, -0,107],  $p = 0,000$ , escola estadual,  $\tau = 0,211$ , IC 95% BCa [0,112, 0,317],  $p = 0,000$ , número de irmãos,  $\tau = 0,118$ , IC 95% BCa [0,036, 0,209],  $p = 0,008$ , receita de neurologista,  $\tau = 0,329$ , IC 95% BCa [0,247, 0,405],  $p = 0,000$ , receita de psiquiatra,  $\tau = -0,229$ , IC 95% BCa [-0,317, -0,130],  $p = 0,000$ , e receita de pediatra,  $\tau = -0,192$ , IC 95% BCa [-0,262, -0,123],  $p = 0,000$ .

A idade do PB foi correlacionada com as variáveis: mês,  $\tau = 0,077$ , IC 95% BCa [0,006, 0,143],  $p = 0,041$  e série escolar,  $\tau = 0,844$ , IC 95% BCa [0,818, 0,969],  $p = 0,000$ .

A variável escola municipal foi correlacionada com as variáveis idade,  $\tau = -0,571$ , IC 95% BCa [-0,622, -0,511],  $p = 0,000$  e série escolar,  $\tau = -0,619$ , IC 95% BCa [-0,669, -0,560],  $p = 0,000$ . A variável escola particular obteve correlação com as variáveis: mês,  $\tau = -0,093$ , IC 95% BCa [-0,147, -0,055],  $p = 0,034$ , idade,  $\tau = -0,093$ , IC 95% BCa [-0,145, -0,059],  $p = 0,034$  e série escolar,  $\tau = -0,089$ , IC 95% BCa [-0,140, -0,054],  $p = 0,044$ . A variável escola estadual foi correlacionada com as variáveis idade,  $\tau = 0,606$ , IC 95% BCa [0,562, 0,644],  $p = 0,000$  e série escolar,  $\tau = 0,656$ , IC 95% BCa [0,616, 0,693],  $p = 0,000$ . A variável escola especial esteve



correlacionada com a idade,  $\tau = -0,096$ , IC 95% BCa [-0,159, -0,023],  $p = 0,028$  e a série escolar,  $\tau = -0,113$ , IC 95% BCa [-0,175, -0,054],  $p = 0,000$ .

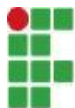
A variável contraturno apresentou relação com as variáveis: idade,  $\tau = -0,091$ , IC 95% BCa [-0,188, 0,013],  $p = 0,037$ , série escolar,  $\tau = -0,162$ , IC 95% BCa [-0,257, -0,057],  $p = 0,000$ , escola municipal,  $\tau = 0,232$ , IC 95% BCa [0,135, 0,316],  $p = 0,000$  e escola estadual,  $\tau = -0,235$ , IC 95% BCa [-0,328, -0,129],  $p = 0,000$ . A variável reprovação foi correlacionada com as variáveis: idade,  $\tau = 0,371$ , IC 95% BCa [0,304, 0,434],  $p = 0,000$ , série escolar,  $\tau = 0,199$ , IC 95% BCa [0,122, 0,273],  $p = 0,000$ , contraturno,  $\tau = 0,228$ , IC 95% BCa [0,133, 0,328],  $p = 0,000$ . Já a variável reside com pai e mãe foi correlacionada com as seguintes variáveis: reprovação,  $\tau = -0,170$ , IC 95% BCa [-0,257, -0,096],  $p = 0,000$  e número de pessoas que residem na casa,  $\tau = 0,302$ , IC 95% BCa [0,218, 0,386],  $p = 0,000$ .

A variável número de irmãos foi correlacionada às variáveis: número de pessoas que residem na casa,  $\tau = 0,666$ , IC 95% BCa [0,605, 0,720],  $p = 0,000$  e reside com pai e mãe,  $\tau = 0,098$ , IC 95% BCa [0,003, 0,193],  $p = 0,038$ . No que diz respeito à variável auxílio, essa foi correlacionada às variáveis: idade,  $\tau = 0,095$ , IC 95% BCa [0,010, 0,179],  $p = 0,030$ , reprovação,  $\tau = 0,125$ , IC 95% BCa [0,025, 0,231],  $p = 0,010$  e reside com pai e mãe,  $\tau = -0,354$ , IC 95% BCa [-0,446, -0,256],  $p = 0,000$ .

Já a variável valor monetário declarado por pessoa esteve correlacionada com as variáveis: mês,  $\tau = -0,089$ , IC 95% BCa [-0,158, -0,160],  $p = 0,013$ , série escolar,  $\tau = 0,073$ , IC 95% BCa [-0,004, 0,145],  $p = 0,044$ , escola municipal,  $\tau = -0,094$ , IC 95% BCa [-0,178, -0,004],  $p = 0,024$ , escola particular,  $\tau = 0,101$ , IC 95% BCa [0,070, 0,175],  $p = 0,015$ , escola estadual,  $\tau = 0,096$ , IC 95% BCa [0,009, 0,180],  $p = 0,022$ , número de pessoas que residem na casa,  $\tau = -0,102$ , IC 95% BCa [-0,174, -0,033],  $p = 0,007$ , reside com pai e mãe,  $\tau = 0,188$ , IC 95% BCa [0,108, 0,257],  $p = 0,000$ , número de irmãos,  $\tau = -0,196$ , IC 95% BCa [-0,268, -0,129],  $p = 0,000$  e auxílio,  $\tau = -0,148$ , IC 95% BCa [-0,225, -0,071],  $p = 0,000$ .

No que diz respeito ao número de pessoas que trabalham na casa, essa variável foi correlacionada às variáveis: mês,  $\tau = -0,101$ , IC 95% BCa [-0,179, -0,021],  $p = 0,016$ , número de pessoas que residem na casa,  $\tau = 0,200$ , IC 95% BCa [0,109, 0,276],  $p = 0,000$ , mora com pai e mãe,  $\tau = 0,345$ , IC 95% BCa [0,258, 0,416],  $p = 0,000$ , auxílio,  $\tau = -0,416$ , IC 95% BCa [-0,488, -0,334],  $p = 0,000$  e valor monetário declarado por pessoa,  $\tau = 0,432$ , IC 95% BCa [0,368, 0,496],  $p = 0,000$ .





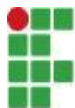
A variável receita de neurologista esteve correlacionada às variáveis: escola municipal,  $\tau = -0,197$ , IC 95% BCa  $[-0,283, -0,110]$ ,  $p = 0,000$ , escola estadual,  $\tau = 0,212$ , IC 95% BCa  $[0,119, 0,300]$ ,  $p = 0,000$  e número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = 0,119$ , IC 95% BCa  $[0,031, 0,205]$ ,  $p = 0,014$ .

Já no caso da receita de psiquiatra, essa variável foi correlacionada às variáveis: escola especial,  $\tau = 0,150$ , IC 95% BCa  $[-0,026, 0,297]$ ,  $p = 0,003$ , contraturno,  $\tau = -0,106$ , IC 95% BCa  $[-0,194, -0,012]$ ,  $p = 0,037$ , atividade extracurricular,  $\tau = -0,109$ , IC 95% BCa  $[-0,167, -0,034]$ ,  $p = 0,031$ , mora com pai e mãe,  $\tau = -0,126$ , IC 95% BCa  $[-0,207, -0,036]$ ,  $p = 0,013$ , número de irmãos,  $\tau = -0,099$ , IC 95% BCa  $[-0,180, -0,018]$ ,  $p = 0,038$ , valor monetário declarado por pessoa,  $\tau = -0,095$ , IC 95% BCa  $[-0,165, -0,016]$ ,  $p = 0,022$ , número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = -0,182$ , IC 95% BCa  $[-0,275, -0,081]$ ,  $p = 0,000$ .

A receita de pediatra foi correlacionada às variáveis: escola municipal,  $\tau = 0,207$ , IC 95% BCa  $[0,121, 0,288]$ ,  $p = 0,000$  e escola estadual,  $\tau = -0,192$ , IC 95% BCa  $[-0,265, -0,118]$ ,  $p = 0,000$ . A variável consulta pelo SUS foi obtida relação com as variáveis: mora com pai e mãe,  $\tau = -0,120$ , IC 95% BCa  $[-0,219, -0,031]$ ,  $p = 0,018$ , valor monetário declarado por pessoa,  $\tau = -0,085$ , IC 95% BCa  $[-0,171, -0,005]$ ,  $p = 0,041$ , número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = -0,124$ , IC 95% BCa  $[-0,220, -0,026]$ ,  $p = 0,011$ , receita de neurologista,  $\tau = -0,489$ , IC 95% BCa  $[-0,569, -0,403]$ ,  $p = 0,000$ , receita de psiquiatra,  $\tau = 0,276$ , IC 95% BCa  $[0,198, 0,346]$ ,  $p = 0,000$ , receita de Ritalina por pediatra,  $\tau = 0,345$ , IC 95% BCa  $[0,260, 0,425]$ ,  $p = 0,000$  e comprimidos por dia,  $\tau = -0,187$ , IC 95% BCa  $[-0,275, -0,090]$ ,  $p = 0,000$ .

A variável consulta por plano de saúde foi correlacionada às variáveis: escola municipal,  $\tau = -0,172$ , IC 95% BCa  $[-0,292, -0,052]$ ,  $p = 0,001$ , escola particular,  $\tau = 0,207$ , IC 95% BCa  $[0,132, 0,354]$ ,  $p = 0,000$ , escola estadual,  $\tau = 0,149$ , IC 95% BCa  $[0,047, 0,243]$ ,  $p = 0,003$ , mora com pai e mãe,  $\tau = 0,132$ , IC 95% BCa  $[0,029, 0,227]$ ,  $p = 0,009$ , valor monetário declarado por pessoa,  $\tau = 0,231$ , IC 95% BCa  $[0,158, 0,293]$ ,  $p = 0,000$ , número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = 0,128$ , IC 95% BCa  $[0,034, 0,215]$ ,  $p = 0,008$ , receita de neuro,  $\tau = 0,227$ , IC 95% BCa  $[0,170, 0,274]$ ,  $p = 0,000$ , receita de psiquiatra,  $\tau = -0,127$ , IC 95% BCa  $[-0,155, -0,099]$ ,  $p = 0,012$  e receita de pediatra,  $\tau = -0,157$ , IC 95% BCa  $[-0,199, -0,101]$ ,  $p = 0,002$ .

A variável consulta particular foi correlacionada às variáveis: atividade extracurricular,  $\tau = 0,101$ , IC 95% BCa  $[-0,006, 0,203]$ ,  $p = 0,046$ , auxílio,  $\tau = -0,140$ ,

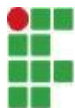


IC 95% BCa [-0,239, -0,044],  $p = 0,006$ , número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = 0,133$ , IC 95% BCa [0,051, 0,221],  $p = 0,006$ , receita de neurologista,  $\tau = 0,333$ , IC 95% BCa [0,261, 0,396],  $p = 0,000$ , receita de psiquiatra,  $\tau = -0,164$ , IC 95% BCa [-0,224, -0,089],  $p = 0,001$ , receita de pediatria,  $\tau = -0,260$ , IC 95% BCa [-0,316, -0,198],  $p = 0,000$  e número de comprimidos por dia,  $\tau = 0,115$ , IC 95% BCa [0,020, 0,205],  $p = 0,015$ .

A variável outro tipo de consulta, por sua vez, foi correlacionada às variáveis: mês,  $\tau = 0,130$ , IC 95% BCa [0,070, 0,199],  $p = 0,003$ , contraturno,  $\tau = 0,100$ , IC 95% BCa [-0,002, 0,190],  $p = 0,050$ , auxílio,  $\tau = 0,101$ , IC 95% BCa [0,000, 0,195],  $p = 0,047$ , valor declarado por pessoa,  $\tau = -0,103$ , IC 95% BCa [-0,175, -0,012],  $p = 0,013$ , número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = -0,106$ , IC 95% BCa [-0,197, -0,005],  $p = 0,029$  e comprimidos por dia,  $\tau = 0,093$ , IC 95% BCa [-0,005, 0,191],  $p = 0,048$ .

A variável outras características de saúde foi correlacionada às variáveis: escola especial,  $\tau = 0,124$ , IC 95% BCa [0,068, 0,185],  $p = 0,015$ , receita de psiquiatra,  $\tau = 0,160$ , IC 95% BCa [0,050, 0,275],  $p = 0,002$  e receita de pediatria,  $\tau = -0,174$ , IC 95% BCa [-0,256, -0,087],  $p = 0,001$ . No que diz respeito ao uso de medicamentos além da Ritalina essa variável obteve relação com as variáveis: auxílio,  $\tau = 0,153$ , IC 95% BCa [0,055, 0,253],  $p = 0,003$ , número de pessoas que trabalham na casa,  $\tau = -0,107$ , IC 95% BCa [-0,205, -0,006],  $p = 0,027$ , receita de psiquiatra,  $\tau = 0,265$ , IC 95% BCa [0,173, 0,356],  $p = 0,000$  e receita de pediatria,  $\tau = -0,194$ , IC 95% BCa [-0,283, -0,110],  $p = 0,000$ .

A variável terapia foi correlacionada às variáveis: idade,  $\tau = -0,122$ , IC 95% BCa [-0,210, -0,038],  $p = 0,005$ , série escolar,  $\tau = -0,142$ , IC 95% BCa [-0,230, -0,059],  $p = 0,001$ , escola municipal,  $\tau = 0,129$ , IC 95% BCa [0,039, 0,218],  $p = 0,011$ , escola estadual,  $\tau = -0,170$ , IC 95% BCa [-0,270, -0,069],  $p = 0,001$ , escola especial,  $\tau = 0,101$ , IC 95% BCa [0,056, 0,146],  $p = 0,048$ , receita de neurologista,  $\tau = -0,297$ , IC 95% BCa [-0,401, 0,191],  $p = 0,000$ , receita de psiquiatra,  $\tau = 0,241$ , IC 95% BCa [0,151, 0,325],  $p = 0,000$ , receita de Ritalina por pediatria,  $\tau = 0,144$ , IC 95% BCa [0,045, 0,241],  $p = 0,004$ , comprimidos por dia,  $\tau = -0,163$ , IC 95% BCa [-0,250, -0,069],  $p = 0,001$ , consulta pelo SUS,  $\tau = 0,252$ , IC 95% BCa [0,155, 0,352],  $p = 0,000$ , consulta particular,  $\tau = -0,251$ , IC 95% BCa [-0,340, -0,164],  $p = 0,000$ , outros medicamentos,  $\tau = 0,139$ , IC 95% BCa [0,036, 0,248],  $p = 0,006$ .



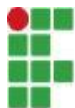
Se a Ritalina foi ou não liberada foi uma variável que obteve relação com às variáveis: idade,  $\tau = 0,095$ , IC 95% BCa [0,043, 0,138],  $p = 0,030$ , valor monetário declarado por pessoa,  $\tau = -0,114$ , IC 95% BCa [-0,183, -0,028],  $p = 0,006$  e consulta pelo SUS,  $\tau = 0,123$ , IC 95% BCa [0,073, 0,166],  $p = 0,015$ .

Por fim, a variável reavaliação da ficha foi correlacionada às variáveis: idade,  $\tau = 0,162$ , IC 95% BCa [0,080, 0,241],  $p = 0,000$ , série escolar,  $\tau = 0,160$ , IC 95% BCa [0,084, 0,241],  $p = 0,000$ , escola municipal,  $\tau = -0,100$ , IC 95% BCa [-0,200, -0,001],  $p = 0,049$ , comprimidos por dia,  $\tau = 0,131$ , IC 95% BCa [0,039, 0,216],  $p = 0,006$  e terapia,  $\tau = -0,144$ , IC 95% BCa [-0,246, -0,039],  $p = 0,005$ .

### 3.3.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Com objetivo de mapear uma população de indivíduos que faz uso da Ritalina para o tratamento de TDAH, foi realizada uma coleta de dados na Secretaria de Saúde de um município do estado do Paraná. Para tanto, dados das fichas de 437 potenciais beneficiários do Programa de Distribuição de Ritalina do ano de 2018 foram coletados. A análise desses dados foi realizada duas etapas: análise descritiva e análise de correlações (coeficiente de Kendall).

A variável idade oscilou entre 5 e 23 anos ( $M = 10,20$ ,  $DP = 2,855$ ). A Ritalina® é um estimulante do SNC, de receituário controlado, não indicado para crianças menores de 6 anos de idade (RITALINA, 2012). Não obstante, 7 indivíduos possuíam 5 anos de idade, dos quais apenas 1 não foi aprovado no programa. Sabendo-se que todos os potenciais beneficiários devem possuir a receita do medicamento antes de protocolar o pedido do medicamento na Secretaria Municipal de Saúde e considerando que a American Psychiatric Association (2014), por meio do DSM-V, entende que a idade de início do TDAH é a partir dos 12 anos, embora os sintomas devam estar presentes antes dessa idade, esses achados sugerem tanto uma possível fragilidade do programa da Secretaria, quanto que medicamentos podem estar sendo receitados precocemente. O programa de distribuição de Ritalina, apesar de promover o acesso de pessoas de baixa renda ao medicamento, acaba por oportunizar esse mesmo acesso a crianças ainda muito novas. Isso porque o principal critério utilizado para a concessão do benefício é a renda. Dessa forma, a idade do PB não é considerada. Pensar em estratégias que possibilitem uma análise mais



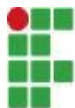
minuciosa da necessidade da medicação pode ajudar a prevenir possíveis usos indevidos da Ritalina. Além disso, pesquisas futuras podem se dedicar ao estudo de quais critérios estão sendo considerados para a prescrição da dose necessária. Apesar disso, a indicação da medicação a crianças muito novas não se configura como um problema crucial do programa ou dos profissionais que o prescreveram, posto que isso só tenha ocorrido a 6 dos 437 PBs. Portanto, tomar medidas preventivas simples para que isso não se torne um problema futuro parecem ser o suficiente. Possivelmente, uma análise caso a caso já seria suficientemente reveladora do que está ocorrendo.

Os potenciais beneficiários estiveram concentrados principalmente em escolas públicas, principalmente municipais ( $n = 300$ ). Possivelmente isso se deve ao fato de que o público-alvo do programa de distribuição de Ritalina é a população de menor poder aquisitivo, os quais estão matriculados, principalmente, em escolas públicas. Esses achados sugerem que o programa está conseguindo atingir o público-alvo ao qual se destina.

No que diz respeito ao número de estudantes de escolas municipais e a série escolar, essas variáveis condizem com as idades apresentadas pelos potenciais beneficiários ( $M = 10,20$ ). Isso se deve ao fato de que as escolas municipais contemplam apenas os primeiros anos do ensino fundamental e que a idade média dos participantes concorda com a série escolar mais frequentada (o 3º ano do EF,  $n = 93$ , 21,3%).

No que diz respeito ao tratamento do TDAH, ele deve ser multidisciplinar, envolvendo não apenas abordagens psicofarmacológicas, como também abordagens psicossociais (MISSAWA; ROSSETTI, 2014). Uma revisão realizada por Rosa e Telles (2009) sugere intervenções como reforço de conteúdos, acompanhamento psicopedagógico e tratamento reeducativo psicomotor, dos quais os tratamentos comportamentais têm demonstrado maior evidência científica de eficácia dentro das intervenções psicossociais. O tratamento com fonoaudiólogo é recomendado em casos nos quais ocorre concomitantemente o Transtorno de Leitura (dislexia), também é recomendada a psicoterapia individual, principalmente em casos de comorbidades (MEIRELES, 2012).

Na amostra estudada, 49,7% dos potenciais beneficiários ( $n = 217$ ) realizavam contraturno, 17,2% ( $n = 75$ ) realizavam alguma atividade extracurricular e 45,1% ( $n =$



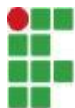
197) realizavam algum tipo de terapia. Dessa forma, é perceptível a necessidade de que atividades extracurriculares, contraturno (reforço escolar) e terapias sejam práticas mais acessíveis a esse público, visto que o TDAH exige um tratamento multimodal (ROSA; TELLES, 2009).

Guilherme *et al.* (2007) realizaram uma revisão sistemática de conflitos conjugais e o TDAH. Embora os resultados da pesquisa tenham sido heterogêneos, houve um predomínio de estudos que apontam que crianças com TDAH possuem maiores dificuldades nos relacionamentos familiares, principalmente quando possuem transtornos comórbidos. Além disso, o estudo de Pires, Silva e Assis (2012), com uma amostra de 479 escolares da rede pública, apontou uma maior prevalência do TDAH em crianças com disfunções familiares.

A presente pesquisa não teve acesso a dados familiares suficientes para entender as relações entre os filhos com TDAH e seus respectivos responsáveis. Dessa forma, a variável reside com pai e mãe foi tratada como uma medida proximal de negligência parental.

Observou-se que 40% dos potenciais beneficiários ( $n = 175$ ) residiam apenas com pai e mãe ou com eles e outros indivíduos. Entretanto, 35,2% deles ( $n = 154$ ) residiam apenas com a mãe e 7,2% ( $n = 25$ ) não residiam nem com o pai e nem com a mãe. Esse resultado pode apontar uma instabilidade familiar que, em algum grau, pode alterar a progressão de sintomas do transtorno ou estar relacionado com a presença do mesmo.

Em um estudo de coorte sueco realizado com 811.803 indivíduos, Larsson *et al.* (2013) constataram que a baixa renda familiar esteve relacionada a um aumento da probabilidade de TDAH. Na amostra obtida, a média do valor monetário declarado por pessoa foi de 389,57 (DP = 254,70). Entretanto, os valores dessa variável oscilaram de 0,00 a 2.500,00, o que pode ter inflacionado o cálculo da média. Além disso, 46,7% da amostra ( $n = 204$ ) recebiam algum tipo de auxílio financeiro (BF, PMTR, BPC, etc.). Esse resultado não é suficiente para apontar alguma relação entre o risco de TDAH e o status socioeconômico uma vez que todos os indivíduos da amostra possuem TDAH e as pessoas de baixa são o público-alvo da Secretaria. Dessa forma já esperava-se que o valor monetário declarado por pessoa fosse baixo para a maioria dos potenciais beneficiários.



Em relação à especialidade mais recorrente entre os médicos prescritores de Ritalina, os neurologistas foram responsáveis por 65,4% das prescrições ( $n = 286$ ). Todavia, pode haver um viés de representação dessa categoria, uma vez que um mesmo neurologista foi responsável por 20,5% ( $n = 71$ ) das prescrições aos potenciais beneficiários.

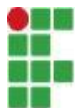
O número de comprimidos administrados variou de 0,5 a 7 ( $M = 2,362$ ,  $DP = 0,9268$ ). Apenas um dos potenciais beneficiários possuía receita para o uso de 7 comprimidos de Ritalina por dia. Destaca-se que a concentração máxima indicada por dia de Ritalina para crianças e adolescentes é de 60 mg e que cada comprimido do medicamento possui 10 mg (RITALINA, 2012). Esse caso pode estar associado a um ajuste de receita médica para atingir maiores concentrações do medicamento, visto que a Secretaria de Saúde não disponibiliza a Ritalina LA (10, 20, 30 ou 40 mg). Os demais beneficiários em potencial possuem prescrições de acordo com o esperado.

Referente ao tipo de consulta, embora a grande maioria dos potenciais beneficiários possuam o CNS ( $n = 436$ , 99,8%), observou-se que 26,1% deles ( $n = 114$ ) foram atendidos em consultas particulares e 5,7% ( $n = 25$ ) por outros tipos de consulta. Possivelmente, os responsáveis desses indivíduos buscaram outras formas de consulta pela demora do Sistema Único de Saúde em disponibilizá-las.

A bula da Ritalina® informa que o medicamento não deve ser utilizado caso o paciente possua, entre outras características, ansiedade, problemas cardíacos e síndrome de Tourette (RITALINA, 2012). Entretanto, 9 indivíduos da amostra possuem transtorno de ansiedade ou sintomas de ansiedade, 2 indivíduos são cardíacos e 2 apresentam a síndrome de Tourette. Embora esses casos não sejam significativos comparados a uma amostra de 437 indivíduos, é válido destacar a importância do papel de profissionais da área da saúde não apenas no diagnóstico, mas também na prescrição de um tratamento farmacológico seguro.

Além disso, observou-se que alguns dos potenciais beneficiários possuem TEA ( $n = 28$ ); transtorno de ansiedade ou sintomas de ansiedade ( $n = 11$ ) e Transtorno Opositor Desafiador (TOD) ou sintomas desse transtorno ( $n = 10$ ). De acordo com a American Psychiatric Association (2014) esses transtornos são considerados comórbidos ao TDAH, pois possuem certa frequência em indivíduos com o TDAH.

Referente à variável outros medicamentos, as principais medicações identificadas nas fichas foram os psicofármacos. Dentre eles, os antipsicóticos



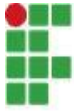
atípicos (ansiolíticos) ( $n = 115$ ), os anticonvulsivantes (estabilizadores de humor) ( $n = 33$ ) e antidepressivos tricíclicos ( $n = 27$ ) foram os mais frequentes.

Esses medicamentos não são licenciados para o tratamento do TDAH. Os antidepressivos tricíclicos se mostraram mais efetivos no tratamento do transtorno do que o placebo, entretanto seu resultado não é tão eficiente quanto estimulantes, como a Ritalina. No caso de antipsicóticos atípicos (como a risperidona, medicamento mais frequente na amostra,  $n = 105$ ), não há evidências de que exercem efeitos positivos no tratamento do TDAH sendo, inclusive relacionados a maior risco de efeitos adversos, como distonias e síndrome metabólica (COGHILL; CHEN; SILVA, 2019).

Por outro lado, esses medicamentos são utilizados no tratamento de comorbidades, como ansiedade, depressão e agressividade. O uso desses medicamentos possivelmente está associado à amostra estudada pois muitos dos potenciais beneficiários possuem transtornos comórbidos e outras características de saúde.

Concernente às correlações bivariadas, a interpretação do coeficiente de Kendall ( $\tau$ ) deve ser realizada da seguinte forma: o aumento de uma unidade em uma variável produz qual alteração na outra? Dessa forma, o coeficiente pode variar entre -1 e 1. O coeficiente de -1 indica uma correlação inversa, ou seja, quando uma variável aumenta em uma unidade, a outra reduz em uma unidade. Já o coeficiente de 1 indica que o aumento de uma unidade, em uma variável, produz aumento de 1 unidade na outra. Coeficientes próximos de zero indicam que não há correlação entre as variáveis (FIELD, 2009).

Algumas variáveis estiveram correlacionadas entre si e, conseqüentemente, quando uma delas se correlacionou com uma medida, as outras também foram correlacionadas. Possivelmente isso ocorreu porque essas variáveis estariam medindo informações muito parecidas. Por exemplo, a variável idade esteve diretamente correlacionada às variáveis série escolar ( $\tau = 0,844$ ) e escola estadual ( $\tau = 0,606$ ), mas esteve inversamente correlacionada à variável escola municipal ( $\tau = -0,571$ ). Esse resultado era esperado, uma vez que quanto mais velho é o potencial beneficiário, ele estará em séries escolares mais elevadas, migrando de escolas municipais (que atendem somente o EF) para escolas estaduais (que contemplam o EM).



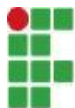
Por outro lado, a idade não obteve uma correlação alta com o número de comprimidos ( $\tau = 0,152$ ). Isso indica que a idade do indivíduos não teve uma grande relação com o número de comprimidos administrados por dia. Tal baixa correlação não é esperada, visto que a idade é um dos critérios para a dosagem de medicamentos.

O número de comprimidos administrados diariamente, por sua vez, esteve correlacionado diretamente à variável receita de neurologista ( $\tau = 0,329$ ) e inversamente correlacionado às variáveis receita de pediatra ( $\tau = -0,192$ ) e receita de psiquiatria ( $\tau = -0,229$ ). Esse resultado sugere que os pacientes que obtiveram prescrição de Ritalina por médicos neurologistas estiveram associados a prescrição de maiores quantidades do medicamento por dia, ou seja, observou-se que os neurologistas receitam mais comprimidos por dia do que outras especialidades médicas. Todavia, essa correlação pode ter sofrido efeito de um viés de representação da categoria, uma vez que o mesmo médico neurologista foi responsável pela prescrição de Ritalina à 20,5% ( $n = 71$ ) da amostra. Portanto, esse resultado não necessariamente reflete uma tendência diferente de prescrição entre especialidades, mas pode ter sido influenciado por uma preferência do profissional em questão.

No que se refere ao contraturno, essa variável obteve correlação com as variáveis idade ( $\tau = -0,091$ ) e reprovação ( $\tau = 0,228$ ). A correlação com a variável idade se deu de forma inversa (coeficiente negativo), indicando que o fato dos potenciais beneficiários realizarem contraturno esteve relacionado com potenciais beneficiários mais novos. Já a correlação com a variável reprovação de deu de forma direta (coeficiente positivo), indicando que a realização de contraturno relacionou-se a potenciais beneficiários que já foram reprovados ao menos uma vez. Esse resultado sugere que existe uma deficiência na realização de contraturno entre os potenciais beneficiários mais velhos, o que precisa ser revisto por profissionais da escola para que se possa assegurar que esses indivíduos realmente não necessitam de reforço escolar.

A variável reprovação obteve correlação com o fato dos potenciais beneficiários residirem com pai e mãe ( $\tau = -0,170$ ). Embora isso indique que indivíduos que moram com pai e mãe reprovaram menos do que aqueles que não residiam com os pais, esse resultado não é suficiente para constatar que, de fato, residir com os pais diminui a chance dos filhos reprovarem na escola. Apesar disso, essa correlação (considerando



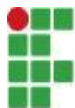


a variável em questão como medida proximal de negligência parental) pode indicar, em algum grau, que os potenciais beneficiários que moram com seus pais obtiveram melhor desempenho escolar, sendo reprovados na escola com menor frequência daqueles que não residem com seus pais, concordando com a literatura (GUILHERME *et al.*, 2007).

No que diz respeito ao contexto socioeconômico, os resultados sugeriram que os núcleos familiares que recebiam algum tipo de auxílio financeiro estiveram correlacionados às variáveis reprovação ( $\tau = 0,125$ ) e valor monetário declarado por pessoa ( $\tau = -0,148$ ). Percebe-se que potenciais beneficiários cujo núcleo familiar recebia algum tipo de auxílio esteve relacionado com menores valores por pessoa, o que esperava-se visto que os programas de auxílio financeiro são voltados a essa população. Já na relação com a reprovação, assim como nas correlações anteriores, não é possível comprovar relações de causa e efeito. Entretanto, essa variável, em uma perspectiva de desempenho escolar, contribui com a literatura na medida que pode indicar um desempenho escolar menos efetivo em camadas socioeconômicas mais baixas. Ainda que o objetivo da Secretaria de Saúde fosse preconizar indivíduos de classes mais baixas, observou-se uma certa estratificação no valor monetário declarado por pessoa (que oscilou de 0,00 a 2.500,00).

Referente às especialidades dos médicos prescritores de Ritalina, a variável psiquiatra foi a única que obteve correlação significativa com as variáveis contraturno e atividade extracurricular. Entretanto essa correlação foi inversa em ambos os casos (respectivamente,  $\tau = -0,106$  e  $\tau = -0,109$ ). Isso sugere que potenciais beneficiários atendidos por psiquiatras estiveram relacionados à ausência da prática de atividades extracurriculares e contraturno. Dessa forma, entende-se que dentro da responsabilidade médica, principalmente de psiquiatras, deve haver o incentivo e a indicação para atividades extracurriculares e de contraturno, visto que também são necessárias para um tratamento multifuncional.

Já a variável terapia esteve correlacionada a potenciais beneficiários mais novos ( $\tau = -0,122$ ), a menores quantidades de comprimidos por dia ( $\tau = -0,163$ ) e ao uso de outros medicamentos além da Ritalina ( $\tau = 0,139$ ). Esse resultado sugere a necessidade do acesso a terapias pelos indivíduos mais velhos e, principalmente, àqueles que utilizam outros tipos de medicamentos. Além disso, a terapia esteve correlacionada diretamente com consultas realizadas por meio do SUS ( $\tau = 0,252$ ) e



inversamente com consultas particulares ( $\tau = -0,252$ ). Isso indica que os potenciais beneficiários que realizaram a consulta pelo SUS tinham maior chance de fazer algum tipo de terapia, já aqueles atendidos em consultas particulares a chance de realizarem terapias complementares é menor. Tal resultado expressa uma certa heterogeneidade da amostra, entretanto pode não ter sido preciso, uma vez que muitos dos potenciais que realizaram a consulta particular o fizeram pela demora do sistema público. Logo, essa correlação pode apresentar um viés referente a esses casos.

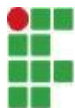
Por fim, a variável liberação obteve correlação direta com as variáveis idade ( $\tau = 0,095$ ) e consulta pelo SUS ( $\tau = 0,123$ ), mas inversa com a variável valor monetário declarado por pessoa ( $\tau = -0,114$ ). De forma geral, essas correlações estão de acordo com os critérios de inclusão da Secretaria de Saúde no programa de distribuição gratuita de Ritalina.

É válido destacar que nenhuma das correlações apresentadas são suficientes para indicar relações de causa e efeito entre as variáveis. O uso do coeficiente de Kendall neste trabalho indicou a associação de duas variáveis quando elas estiveram comparadas apenas entre si. Portanto, as variáveis podem sofrer interferência de mais de uma medida simultaneamente, a qual não pode ser analisada apenas com análises de correlação bivariada.

Além disso, algumas medidas deste trabalho são frágeis, como o valor monetário declarado por pessoa e o auxílio. Uma vez que não era obrigatório declarar o recebimento de algum auxílio nas fichas, pode existir casos de pessoas que recebiam algum tipo auxílio e não o declararam, causando interferência tanto na variável valor monetário declarado por pessoa, quanto na variável auxílio. Isso também pode ter acontecido devido a coleta ter sido realizada de dados secundários.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este trabalho compreende um estudo de potenciais biomarcadores associados ao TDAH e uma coleta de dados dos potenciais beneficiários do programa de distribuição de Ritalina da Secretaria de Saúde de um município do Paraná. No estudo dos potenciais biomarcadores realizou-se uma revisão sistemática da literatura. No segundo estudo, as análises descritiva e de correlação foram aplicadas para obter um



panorama descritivo da amostra, bem como uma medida de associação entre as variáveis medidas.

O achados da revisão sistemática indicaram possíveis biomarcadores que estiveram mais presentes em pessoas com TDAH do que em pessoas sem o transtorno. Contudo, os estudos analisados não são conclusivos. Ainda são necessários outros estudos para que os resultados obtidos por esses autores se tornem mais consistentes. No futuro, a Biotecnologia pode contribuir no estudo desses biomarcadores com o intuito de dar precisão maior ao diagnóstico.

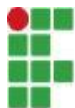
Além disso, observou-se que, entre os estudos incluídos, poucos genes foram analisados e que as variantes dos genes DRD4 e DAT1 foram as mais investigadas em relação aos demais genes (SERT, COMT e BDNF). Essa observação pode estar relacionada à origem latina das amostras populacionais estudadas, tendo em vista a abrangência dos periódicos da SciELO. Pode ainda indicar que a literatura da América Latina carece de estudos genéticos acerca de outros genes associados ao TDAH.

Observou-se que o Sistema Único de Saúde, apesar de ter concentrado 53,3% dos potenciais beneficiários, pode ter levado outros a procurarem consultas particulares pela demora. Apesar disso, muitos dos potenciais beneficiários que realizavam terapias complementares as realizavam pelo SUS. Isso demonstra as potencialidades do sistema público de saúde, embora ainda existam pontos a serem melhorados.

Embora o tratamento do TDAH exija um tratamento multimodal (ROSA; TELLES, 2009), os resultados apontaram para uma deficiência na vertente psicossocial do tratamento do TDAH. Dessa forma, é necessário uma maior abrangência de intervenções de outros profissionais da saúde no tratamento do transtorno.

Além disso, notou-se uma defasagem de informações acerca do TDAH e do uso de estimulantes como a Ritalina. Ressalta-se que a orientação de pais e professores sobre o TDAH faz parte do processo de tratamento do TDAH (ROSA; TELLES, 2009). Além de pais e professores, os profissionais da área da saúde em geral devem estar devidamente contextualizados nos sintomas e tratamentos do TDAH, sugerindo formas de tratamento complementares ao uso da Ritalina.

É imprescindível que pais, profissionais da saúde e da escola e toda a comunidade estejam cientes das contraindicações do medicamento. Além disso, é



imprescindível que todos entendam o que é o TDAH e quais são as necessidades que os portadores desse transtorno possuem para que um tratamento efetivo seja traçado.

Este trabalho pôde contribuir para a identificação de características de uma amostra de indivíduos com TDAH. Entender melhor as características dessa população pode ajudar na identificação de populações de risco, contribuindo para um diagnóstico e tratamento precoces e efetivos. Além disso, o estudo dos potenciais biomarcadores do TDAH pode contribuir para elucidar possibilidades diagnósticas futuras. Isso poderia trazer maior homogeneidade ao diagnóstico e diminuir a subjetividade do profissional da saúde. Dessa forma, o investimento em estudos de eletroencefalografia e de análises genéticas é imprescindível para o avanço do estudo do TDAH na região da América Latina.

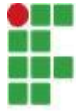
Em posteriores estudos sugere-se que sejam realizadas análises de regressão para que se possa identificar e quantificar com maior precisão o efeito de determinadas características no TDAH. Além disso, uma coleta de dados que abranja maiores informações sobre os potenciais beneficiários e uma amostra maior podem contribuir para a obtenção de resultados mais precisos e seguros.

Além disso, notou-se uma defasagem de informações acerca do TDAH e do uso de estimulantes como a Ritalina. Ressalta-se que a orientação de pais e professores sobre o TDAH faz parte do processo de tratamento do TDAH (ROSA; TELLES, 2009). Além de pais e professores, os profissionais da área da saúde em geral devem estar devidamente contextualizados nos sintomas e tratamentos do TDAH, sugerindo formas de tratamento complementares ao uso da Ritalina.

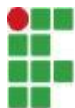
É imprescindível que pais, profissionais da saúde e da escola e toda a comunidade estejam cientes das contraindicações do medicamento. Além disso, é imprescindível que todos entendam o que é o TDAH e quais são as necessidades que os portadores desse transtorno possuem para que um tratamento efetivo seja traçado.

Em posteriores estudos sugere-se que sejam realizadas análises de regressão para que se possa identificar e quantificar com maior precisão o efeito de determinadas características no TDAH. Além disso, uma coleta de dados que abranja maiores informações sobre os potenciais beneficiários e uma amostra maior podem contribuir para a obtenção de resultados mais precisos e seguros.

Os estudos que analisaram os risco de TDAH mostraram que, em um mesmo país o risco do TDAH pode variar muito nas diferentes regiões e populações. Sendo



então necessário o estudo aprofundado de cada população para que a aplicação de medidas de prevenção e intervenções que tenham resultado mais eficaz, de acordo com as necessidades daquela população específica. Portanto, outra perspectiva para trabalhos futuros seria a aplicação de estudos eletroencefalográficos e moleculares na população de municípios como o estudado.



## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. *E-book*. Disponível em: [http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo\\_supervisionado/dsm.pdf](http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo_supervisionado/dsm.pdf). Acesso em: 18 fev. 2019.

BLAIR, R. Clifford; TAYLOR, Richard A. Bioestatística para ciências da saúde. Tradução: Daniel Vieira. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2013. *E-book*.

BRASIL. Decreto nº 9.255, de 29 de dezembro de 2017. Regulamenta a Lei nº 13.152, de 29 de julho de 2015, que dispõe sobre o valor do salário mínimo e a sua política de valorização de longo prazo. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 154, n. 249-D, p. 2, 29 dez. 2017. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=29/12/2017&ajornal=603&pagina=2&totalArquivos=4>. Acesso em: 10 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: MS, 2012. *E-book*. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf). Acesso em: 8 jul. 2019.

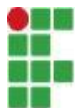
CABOCLO, Luís Otávio. **Bases da eletroencefalografia**. 2013. Disponível em: <http://www.itarget.com.br/newclients/sbnc.org.br/arquivos/aulas/aula-5.pdf>. Acesso em: 20 out. 2019.

CARRASCO CH, Ximena *et al.* Presencia de los alelos DRD4/7R y DAT1/10R en miembros de familias chilenas con síndrome de déficit atencional con hiperactividad. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 132, n. 9, p. 1047-1052, set. 2004. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v132n9/art04.pdf>. Acesso em: 14 set. 2019.

CHEN, Xiao-He; HUANG, Shuwen; KERR, David. Biomarkers in clinical medicine. **IARC Sci Publ**, Oxford, v. 163, p. 303-322, 2011. Disponível em: [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/1412/33f111bfadb61211e9775dbf48c843c92f4220f9.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1412/33f111bfadb61211e9775dbf48c843c92f4220f9.pdf). Acesso em: 03 out. 2019.

CIRCUNVIS, Bruno Cesar *et al.* Componentes bióticos e genéticos relacionados ao TDAH: revisão de literatura. **Biosaúde**, Londrina, v. 19, n. 2, p. 99-110, jul./dez. 2017. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/download/31056/25621>. Acesso em: 10 out. 2019.

COGHILL, David; CHEN, Wai; SILVA, Desiree. Organizando e fornecendo tratamento para o TDAH. *In*: ROHDE, Luis Augusto *et al.* (orgs.). **Guia para a compreensão e manejo do TDAH**. Porto Alegre: Artmed, 2019. p. 88-116. *E-book*.



Ministério da Educação

COMO localizar os pontos para estimulação magnética transcraniana. Disponível em: <https://kandel.com.br/blog-neurofisiologia/como-localizar-os-pontos-do-sistema-10-20-uteis-da-estimulacao-magnetica-transcraniana/>. Acesso em: 1 out. 2019.

COSTA, Jessica Sophia. **Metilfenidato**: uso e quantificação. 2016. 42 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016. Disponível em: [http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5979/1/PPG\\_25865.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5979/1/PPG_25865.pdf). Acesso em: 26 mar. 2019.

DESCRITORES em Ciências da Saúde: consulta ao DeCS. Disponível em: [http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface\\_language=p&previous\\_page=hom\\_eпаge&previous\\_task=NULL&task=start#](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=p&previous_page=hom_eпаge&previous_task=NULL&task=start#). Acesso em: 2 out. 2019.

FARAONE, Stephen V. *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.l.], n. 15020, 6 Aug. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201520>. Acesso em: 10 ago. 2019.

FARAONE, Stephen V.; LARSSON, Henrik. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, London, v. 24, n. 4, p. 562-575, Apr. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0070-0>. Acesso em: 26 set. 2019.

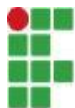
FARDIN, Carlos Eduardo; PILOTO, Juliana Antunes da Rocha. Uso indiscriminado do metilfenidato para o aperfeiçoamento cognitivo em indivíduos saudáveis. **Revista UNINGÁ Review**, Maringá, v. 23, n. 3, p. 98-103, jul./set. 2015. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150902\\_105754.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150902_105754.pdf). Acesso em: 19 abr. 2019.

FERRAZ, Humberto G. **Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada**. 2011. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3588666/mod\\_resource/content/1/Texto\\_FFLM.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3588666/mod_resource/content/1/Texto_FFLM.pdf). Acesso em: 19 out. 2019.

FIELD, Andy. **Descobrimo a estatística usando o SPSS**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. *E-book*. Disponível em: <https://docero.com.br/doc/e18vnn>. Acesso em: 10 out. 2019.

FISCHBACH, Frances T.; FISCHBACH, Margaret A. Exames Laboratoriais de Líquidos Corporais, Procedimentos de Imagem e Exames Especiais das Funções Corporais. *In*: FISCHBACH, Frances T.; FISCHBACH, Margaret A. **Exames laboratoriais e diagnósticos em enfermagem**. Tradução: Claudia Lucia Caetano de Araujo. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. *E-book*.

FONSECA, Maria Fernanda Batista Coelho da; MUSZKAT; Mauro; RIZUTTI, Sueli. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade na escola: mediação psicopedagógica. **Revista Psicopedagogia**, São Paulo, p. 330-339, set. 2012. Disponível em: <https://goo.gl/Eich82>. Acesso em: 25 abr. 2019.



GENRO, Júlia P. *et al.* A common haplotype at the dopamine transporter gene 5' region is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. **American Journal Of Medical Genetics: Part B: Neuropsychiatric Genetics**, Hoboken, v. 147B, n. 8, p. 1568-1575, 5 dez. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.30863>. Acesso em: 25 fev. 2019.

GUILHERME, Priscilla Rodrigues *et al.* Conflitos conjugais e familiares e presença de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na prole: revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 3, p. 201-207, jul./set. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v56n3/a08v56n3.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2019.

GUIMARÃES, Ana Paula Miranda. **Diferentes abordagens na identificação de genes de suscetibilidade para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)**. 2009. 128 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15816/000689367.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 8 maio 2019.

HENRÍQUEZ B, Hugo *et al.* Combinación de genotipos DRD4 y DAT1 constituye importante factor de riesgo en miembros de familias de Santiago de Chile con déficit atencional. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 136, n. 6, p. 719-724, jun. 2008. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v136n6/art05.pdf>. Acesso em: 14 set. 2019.

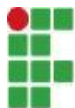
IGNÁCIO, Sérgio Aparecido. **Importância da Estatística para o Processo de Conhecimento e Tomada de Decisão**, 2010. (Nota técnica IPARDES, nº 6). Disponível em: [http://www.ipardes.gov.br/biblioteca/docs/NT\\_06\\_importancia\\_estatistica\\_tomada\\_de\\_cisao.pdf](http://www.ipardes.gov.br/biblioteca/docs/NT_06_importancia_estatistica_tomada_de_cisao.pdf). Acesso em: 01 ago 2019.

LAGOS, Liza Paz *et al.* Riesgo de déficit atencional/hiperactividad en escolares Aymara, Rapa-Nui y de Santiago de Chile: posible contribución de polimorfismos genéticos del sistema dopaminérgico. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 139, n. 5, p. 600-605, maio 2011. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v139n5/art06.pdf>. Acesso em: 13 set. 2019.

LARSSON, Henrik *et al.* Family income in early childhood and subsequent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a quasi-experimental study. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, [S. l.], v. 55, n. 5, p. 428-435, May 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962802/>. Acesso em: 20 out. 2019.

MALAJOVICH, Maria Antonia. **Biociências**. Rio de Janeiro: Maria Antonia Muñoz de Malajovich, 2016. *E-book*. Disponível em: [https://bteduc.com/livros/Biociencias\\_2016.pdf](https://bteduc.com/livros/Biociencias_2016.pdf). Acesso em: 20 set. 2019.





MALUF, Fernando. **Câncer de cérebro**: o que é? 2018. Disponível em: <https://sofiasoso251.wixsite.com/ffup-ritalina>. Acesso em: 12 set. 2019.

MEIRELES, Herson Alexandre de Souza (Ed.). Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: TDAH. **Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos**, Fortaleza, v. 16, n. 2, p. 2-6, maio 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894867/Boletim+GPUIM+n%C2%BA+02+%28maio+de+2012%29+--+TDAH/026c098c-ca88-4c2a-ac88-820d22bb2f33>. Acesso em: 27 out. 2019.

MISSAWA, Daniela Dadalto Ambrozine; ROSSETTI, Claudia Broetto. Psicólogos e TDAH: possíveis caminhos para diagnóstico e tratamento. **Construção Psicopedagógica**, São Paulo, v. 22, n. 23, p. 81-90, 2014. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/cp/v22n23/07.pdf>. Acesso em: 1 mar. 2019.

MOHER, David *et al.* Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, jun. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2019.

MOREIRA FILHO, Alonso Augusto; OLIVEIRA, Vandenise Krepker de. **Diferenças entre síndrome e doença**. 19 ago. 2016. Disponível em: <https://www.abc.med.br/p/1273753/diferencas+entre+sindrome+e+doenca.htm>. Acesso em: 22 set. 2019.

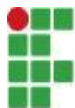
NONOHAY, Juliana Schmitt de; HEPP, Diego. Técnicas e análises de biologia molecular. *In*: BRUNO, Alessandra Nejar *et al.* (org.). **Biotecnologia II**: aplicações e tecnologias. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 1-31.

NONOHAY, Juliana Schmitt de; SILVA, Paulo Artur Konzen Xavier de Mello e. Genética: da clássica à molecular. *In*: BRUNO, Alessandra Nejar *et al.* (org.). **Biotecnologia I**: princípios e métodos. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 127-160.

NUSSBAUM, Robert L. *et al.* Thompson & Thompson: **Genética médica**. São Paulo: Elsevier, 2016. 8. ed. *E-Book*.

OLIVEIRA, Angélica Salatino de. **O polimorfismo Val<sup>158</sup>Met do gene COMT e TDAH**: um estudo de suscetibilidade genética e farmacogenética. 2011. 79 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/139173>. Acesso em: 2 out. 2019.

OLIVEIRA, Débora Aparecida Lentini de. Práticas clínicas baseadas em evidências. *In*: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO; UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS. **Especialização em saúde da família**: modalidade a distância: módulo pedagógico. São Paulo: UNIFESP, 2010. p. 21-53. Disponível em: [https://www.nesc.ufg.br/up/19/o/Pr\\_\\_ticas\\_cl\\_\\_nicas\\_baseadas\\_em\\_evid\\_\\_ncias.pdf](https://www.nesc.ufg.br/up/19/o/Pr__ticas_cl__nicas_baseadas_em_evid__ncias.pdf). Acesso em: 1 set. 2019.



Ministério da Educação

ORTEGA-ROJAS, Jenny *et al.* Estudio de variantes de los genes BDNF, COMT, DAT1 y SERT en niños colombianos con déficit de atención. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, Bogotá, v. 46, n. 4, p. 222-228, out. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v46n4/0034-7450-rcp-46-04-00222.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2019.

PACKER, Abel Laerte *et al.* SciELO: uma metodologia para publicação eletrônica. **Revista Ciência da Informação**, Brasília, v. 27, n. 2, p. 109-121, maio/ago.1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ci/v27n2/scielo.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2019.

PIERCE, Benjamin A. **Genética**: um enfoque conceitual. Tradução: Beatriz Araujo do Rosário. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. *E-book*.

PIRES, Thiago de Oliveira; SILVA, Cosme Marcelo Furtado Passos da; ASSIS, Simone Gonçalves de Assis. Ambiente familiar e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 624-632, ago. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v46n4/aop2932.pdf>. Acesso em: 20 out. 2019.

REIS, Carla *et al.* Biotecnologia para saúde humana: tecnologia, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 29, p. 359-392, mar. 2009. Disponível em: [https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS%2029\\_Biotecnologia%20para%20sa%c3%bade%20humana\\_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS%2029_Biotecnologia%20para%20sa%c3%bade%20humana_P.pdf). Acesso em: 1 out. 2019.

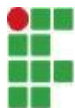
RITALINA. Farm. Resp. Virginia da Silva Giraldi. São Paulo: Novartis Biociências S.A, 2012. Bula de remédio. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10716102013&pIdAnexo=1909485](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10716102013&pIdAnexo=1909485). Acesso em: 12 out. 2019.

ROHDE, Luis A.; HALPERN, Ricardo. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, p. 561-570, mar./abr. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n2s0/v80n2Sa08.pdf>. Acesso em: 8 jul. 2019.

ROMAN, Tatiana; ROHDE, Luis Augusto; HUTZ, Mara Helena. Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Porto Alegre, v. 24, n. 4, p.196-201, jun. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v24n4/12729.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2019.

ROSA, Alan Crosse Duarte Negreiros; TELLES, Maria Valéria Leimig. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes: revisão de literatura. **Id on Line**: Revista de Psicologia, Jabotão dos Guararapes, v. 3, n. 10, p. 81-117, nov. 2009. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/viewFile/97/97>. Acesso em: 11 ago. 2019.

ROTHHAMMER, Paula *et al.* Variación de alelos del gen receptor de dopamina DRD4 en escolares chilenos de diferente origen étnico y su relación con riesgo de déficit atencional/hiperactividad. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 140, n. 10,



p. 1276-1281, oct. 2012. Disponível em:  
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n10/art06.pdf>. Acesso em: 12 set. 2019.

SAMPAIO, Rosana Ferreira; MANCINI, Marisa Cotta. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2019.

SILVA, Maria Aparecida da *et al.* Association between a SLC6A3 intron 8 VNTR functional polymorphism and ADHD in a Brazilian sample of adult patients. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 387-395, dez. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v31n4/a20v31n4.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2019.

SILVA, Vernon Furtado da *et al.* Children with adhd shown different alpha, beta and smr eeg bands during habil motor tasks with high attention demand. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 382-385, set./out. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v24n5/1806-9940-rbme-24-05-0382.pdf>. Acesso em: 10 set. 2019.

SNYDER, Steven M. *et al.* Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. **Brain and Behavior**, [S.l.], v. 5, n. 4, Apr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356845/>. Acesso em: 25 fev. 2019.

SOLOVIEVA, Yulia *et al.* Neuropsychology and electroencephalography to study attention deficit hyperactivity disorder. **Revista de La Facultad de Medicina**, Bogotá, v. 64, n. 3, p. 427-434, jul./sept. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v64n3/0120-0011-rfmun-64-03-00427.pdf>. Acesso em: 2 set. 2019.

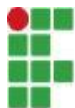
SOUSA, Patrícia; MARTINS, Rita; FERNANDES, Sofia. **Ritalin!**: so much easier than parenting. 2015. Disponível em: <https://sofiasoso251.wixsite.com/ffup-ritalina>. Acesso em: 12 set. 2019.

SPEROTTO, Raul Antonio (org.). **Protocolos e métodos de análise em laboratórios de biotecnologia agroalimentar e de saúde humana**. Lajeado: Ed. Univates, 2014. *E-book*. Disponível em: [https://www.univates.br/editora-univates/media/publicacoes/74/pdf\\_74.pdf](https://www.univates.br/editora-univates/media/publicacoes/74/pdf_74.pdf). Acesso em: 15 set. 2019.

TESTES diagnósticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

TURCHETTO, Caroline *et al.* Marcadores genéticos baseados em DNA. *In*: TURCHETTO-ZOLET, Andreia Carina *et al.* (org.). **Marcadores moleculares na era genômica**: metodologias e aplicações. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2017. p. 12-20. *E-book*. Disponível em: [https://www.sbg.org.br/sites/default/files/e\\_book\\_marcadores\\_moleculares\\_sbg\\_2017\\_final.pdf](https://www.sbg.org.br/sites/default/files/e_book_marcadores_moleculares_sbg_2017_final.pdf). Acesso em: 1 set. 2019.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA. Departamento de Ciências Biológicas. Centro de Ciências Fisiológicas. **Sistema nervoso**: sinapse. Londrina, 2012. Disponível em:



Ministério da Educação

<http://www.uel.br/laboratorios/lefa/aulasfisiogeral/SISTEMANERVOSOPARTE2sinapse.pdf>. Acesso em: 1 out. 2019.

WAGNER, Flávia; ROHDE, Luis Augusto de; TRENTINI, Clarissa Marcelli. Neuropsicologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: modelos neuropsicológicos e resultados de estudos empíricos. **Psico-USF**, Bragança Paulista, v. 21, n. 3, p. 573-582, set./dez. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/pusf/v21n3/2175-3563-pusf-21-03-00573.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2019.

WEBSTER, John G. (ed.). **Encyclopedia of medical devices and instrumentation: echocardiography and doppler echocardiography**. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Interscience, 2006. Disponível em: <https://biblioseb.files.wordpress.com/2018/03/wiley-encyclopedia-of-medical-devices-and-instrumentation-vol-3.pdf>. Acesso em: 5 out. 2019.

WERNECK, Renata Iani. Introdução ao estudo da genética. *In*: TREVILATTO, Paula Cristina; WERNECK, Renata Iani. **Genética odontológica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2013. p. 11-37. Disponível em: [http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/T/TREVILATTO\\_Paula\\_C/Genetica\\_Odontologica/Lib/Cap\\_01.pdf](http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/T/TREVILATTO_Paula_C/Genetica_Odontologica/Lib/Cap_01.pdf). Acesso em: 10 maio 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Biomarkers and risk assessment: concepts and principles**. Geneva: World Health Organization, 1993. (Environmental Health Criteria, 155). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39037/9241571551-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 maio 2019.