



Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização

Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder

Luis A. Rohde¹, Ricardo Halpern²

Resumo

Objetivos: O presente estudo busca uma revisão atual, para o pediatra clínico, dos principais aspectos do histórico, epidemiologia, etiologia, neurobiologia, quadro clínico, comorbidades, diagnóstico, evolução e tratamento do transtorno.

Fontes dos dados: Trata-se de uma revisão abrangente, não-sistemática da literatura sobre o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.

Síntese dos dados: O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade é de base neurobiológica, com alta prevalência em crianças e adolescentes. O tratamento é bastante eficaz, envolvendo uso de medicação na maioria dos casos.

Conclusões: O pediatra está numa posição privilegiada para a detecção precoce do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes e para o manejo inicial dos casos menos graves e não complicados pela presença de extensa comorbidade.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S61-S70: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtorno hiperkinético, TDAH.

Abstract

Objectives: To describe the main aspects of attention deficit/hyperactivity disorder, including history, epidemiology, etiology, neurobiology, clinical features, comorbidities, diagnosis, outcome and treatment.

Sources of data: Comprehensive, non-systematic review of the literature on attention deficit/hyperactivity disorder.

Summary of the findings: Attention deficit/hyperactivity disorder has a neurobiological basis, and is highly prevalent in children and adolescents. Treatment is very efficacious, including the use of medication in most the cases.

Conclusions: Pediatricians are in a privileged position to detect this disorder early and to start the initial management of less severe cases and of those not complicated by extensive comorbidities.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S61-S70: Attention deficit hyperactivity disorder, hyperkinetic disorder, ADHD.

Histórico e epidemiologia

As primeiras referências a hiperatividade e desatenção na literatura não-médica datam da metade do século XIX¹. É importante salientar que a primeira descrição do transtorno em um jornal médico (*Lancet*) foi feita por um pediatra,

George Still, em 1902². Entretanto, a nomenclatura desse transtorno vem sofrendo alterações contínuas. Na década de 40, surgiu a designação "lesão cerebral mínima", que, já em 1962, foi modificada para "disfunção cerebral mínima", reconhecendo-se que as alterações características da síndrome relacionam-se mais a disfunções em vias nervosas do que propriamente a lesões nas mesmas³. Os sistemas classificatórios modernos utilizados em psiquiatria, CID-10⁴ e DSM-IV⁵, apresentam mais similaridades do que diferenças nas diretrizes diagnósticas para o transtorno, embora utilizem nomenclaturas diferentes (transtorno de déficit de atenção/hiperatividade no DSM-IV e transtornos hiperkinéticos na CID-10).

A prevalência do transtorno tem sido pesquisada em inúmeros países em todos os continentes. Diferenças encontradas nas taxas de prevalência refletem muito mais diferenças metodológicas (tipo de amostra, delineamento,

1. Professor adjunto de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenador do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade (PRODAH), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2. Professor adjunto de Pediatria, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Pediatra especialista em Desenvolvimento e Comportamento, *Center for Development and Learning, University of North Carolina at Chapel Hill*.

Fontes financiadoras: este trabalho foi realizado com apoio parcial do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e do CNPq, através de bolsa de produtividade em pesquisa para o primeiro autor (Processo 300226/2002-0).

fonte de informação, idade, critérios diagnósticos utilizados, ou a forma como eles são aplicados) do que reais diferenças transculturais no constructo diagnóstico do transtorno^{6,7}. Assim, estudos nacionais e internacionais que utilizam os critérios plenos do DSM-IV tendem a encontrar prevalências ao redor de 3-6% em crianças em idade escolar^{6,8}. Uma revisão aprofundada sobre esse tópico pode ser encontrada em Faraone et al.⁸.

A proporção entre meninos e meninas afetados varia de aproximadamente 2:1 em estudos populacionais até 9:1 em estudos clínicos. A diferença entre essas proporções provavelmente se deve ao fato de as meninas apresentarem mais transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) com predomínio de desatenção e menos sintomas de conduta em comorbidade, causando menos incômodo às famílias e à escola, e, portanto, serem menos encaminhadas a tratamento. Estudos que avaliam a prevalência do transtorno de acordo com o nível socioeconômico e em etnias que não a caucasiana são ainda escassos e não permitem conclusões claras⁹.

Etiologia

Apesar do grande número de estudos já realizados, as causas precisas do TDAH ainda não são conhecidas. Entretanto, a influência de fatores genéticos e ambientais no seu desenvolvimento é amplamente aceita na literatura¹⁰. A contribuição genética é substancial; assim como ocorre na maioria dos transtornos psiquiátricos, acredita-se que vários genes de pequeno efeito sejam responsáveis por uma vulnerabilidade (ou suscetibilidade) genética ao transtorno, à qual somam-se diferentes agentes ambientais. Desta forma, o surgimento e a evolução do TDAH em um indivíduo parece depender de quais genes de suscetibilidade estão agindo, de quanto cada um deles contribui para a doença (ou seja, qual o tamanho do efeito de cada um) e da interação desses genes entre si e com o ambiente¹¹.

Embora caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, o TDAH é uma patologia bastante heterogênea, pelo menos no nível fenotípico. Provavelmente, casos diversos com fenomenologias particulares (heterogeneidade clínica) também apresentam heterogeneidade etiológica. Para o leitor interessado, uma revisão aprofundada sobre a etiologia do TDAH pode ser encontrada em Roman et al.¹².

Fatores ambientais

Agentes psicossociais que atuam no funcionamento adaptativo e na saúde emocional geral da criança, como desentendimentos familiares e presença de transtornos mentais nos pais, parecem ter participação importante no surgimento e manutenção da doença, pelo menos em alguns casos¹³. Biederman et al.¹⁴ encontraram uma associação positiva entre algumas adversidades psicossociais (discórdia marital severa, classe social baixa, família muito numerosa, criminalidade dos pais, psicopatologia materna e colocação em lar adotivo) e o TDAH.

A procura pela associação entre TDAH e complicações na gestação ou no parto tem resultado em conclusões divergentes, mas tende a suportar a idéia de que tais complicações (toxemia, eclâmpsia, pós-maturidade fetal, duração do parto, estresse fetal, baixo peso ao nascer, hemorragia pré-parto, má saúde materna) predisponham ao transtorno¹³. Recentemente, Mick et al.¹⁵ documentaram uma associação significativa entre exposição a fumo e álcool durante a gravidez e a presença de TDAH nos filhos, a qual se manteve mesmo após controle para psicopatologia familiar (incluindo TDAH), adversidades sociais e comorbidade com transtorno de conduta. Outros fatores, como danos cerebrais perinatais no lobo frontal, podem afetar processos de atenção, motivação e planejamento, relacionando-se indiretamente com a doença¹⁶. É importante ressaltar que a maioria dos estudos sobre possíveis agentes ambientais apenas evidenciaram uma associação desses fatores com o TDAH, não sendo possível estabelecer uma relação clara de causa e efeito entre eles¹³.

Fatores genéticos

Uma contribuição genética substancial no TDAH é sugerida pelos estudos genéticos clássicos. Numerosos estudos de famílias já foram realizados com o TDAH, os quais mostraram consistentemente uma recorrência familiar significativa para este transtorno. O risco para o TDAH parece ser de duas a oito vezes maior nos pais das crianças afetadas do que na população em geral¹³.

Todas as evidências obtidas nos estudos com famílias não excluem, porém, a possibilidade de que a transmissão familiar do TDAH tenha origem ambiental. Nesse sentido, os estudos com gêmeos e adotados são fundamentais para determinar se uma característica é de fato influenciada por fatores genéticos. A concordância obtida entre os pares de gêmeos nada mais é do que uma medida da herdabilidade, que, por sua vez, representa uma estimativa de qual porção do fenótipo é influenciada por fatores genéticos¹¹. A maioria dessas investigações encontrou grande concordância para esta patologia, significativamente maior entre gêmeos monozigóticos do que entre dizigóticos. A herdabilidade estimada é bastante alta, ultrapassando 0,70 em vários destes estudos, o que sugere uma forte influência genética¹¹.

Evidências mais fortes da herdabilidade do TDAH são fornecidas pelos estudos com adotados, uma vez que estes conseguem distinguir melhor efeitos genéticos de efeitos ambientais. Pesquisas iniciais com adotados encontraram uma frequência significativamente maior de TDAH entre os pais biológicos de crianças afetadas do que entre os pais adotivos¹¹. Uma prevalência de cerca de três vezes mais TDAH entre pais biológicos de pacientes comparados a pais adotivos também foi observada recentemente¹⁷. Essa maior prevalência de TDAH entre os parentes biológicos em relação aos parentes adotivos dos probandos confirma a existência de importantes fatores genéticos contribuindo para a etiologia do transtorno.

Nos últimos anos, um interesse crescente vem surgindo em relação aos estudos de genética molecular no TDAH. O principal alvo dessas pesquisas são genes que codificam componentes dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e, mais recentemente, serotoninérgico, uma vez que dados de estudos neurobiológicos sugerem fortemente o envolvimento desses neurotransmissores na patofisiologia do transtorno¹⁸.

O sistema dopaminérgico vem sendo o foco da maioria dos estudos moleculares com o TDAH. O gene do transportador de dopamina (DAT1) foi o candidato inicial para essas investigações, visto que a proteína transportadora é inibida pelos estimulantes usados no tratamento do TDAH¹⁹. O primeiro relato de associação do gene DAT1 com a doença foi feito por Cook et al.²⁰. Esses autores investigaram um polimorfismo de número variável de repetições em tandem (VNTR) localizado na região 3' do gene. Através do método risco relativo de haplótipos (HRR), foi detectada uma associação com o alelo de 480 pb (pares de base), que corresponde a 10 cópias da unidade de repetição de 40 pb (alelo 10R). Posteriormente, vários estudos tentaram replicar essa associação. Embora existam alguns relatos negativos, a maioria das investigações conseguiu detectar um efeito do gene DAT1 no TDAH. O efeito estimado para o gene DAT1 é bastante pequeno, com uma razão de chances variando de 1,6 a 2,8²¹.

Outro gene do sistema dopaminérgico intensamente investigado neste transtorno é o gene do receptor D4 de dopamina (DRD4). O grande interesse por este gene surgiu a partir da observação de sua associação com a dimensão de personalidade "busca de novidades", provavelmente relacionada ao TDAH²². Além disso, o produto deste gene concentra-se em áreas do cérebro cujas funções estão prejudicadas na doença^{23,24}. O principal polimorfismo investigado no gene DRD4 é um VNTR de 48 pb, localizado no éxon 3, região que supostamente codifica um domínio funcional importante da proteína¹². LaHoste et al.²⁵ foram os primeiros a detectar a associação deste gene com o TDAH. O alelo com sete cópias da unidade de repetição de 48 pb (alelo 7R), o mesmo relacionado com a dimensão busca de novidades, foi sugerido como alelo de risco. Embora muitas investigações posteriores tenham replicado a associação com o gene DRD4, os resultados são controversos. Uma meta-análise recente²⁶ sugeriu uma razão de chances combinada de 1,4 para os estudos baseados em famílias e de 1,9 para os estudos que utilizaram controles populacionais.

Praticamente todos os demais genes conhecidos do sistema dopaminérgico já foram objeto de estudos de associação com o TDAH, incluindo genes que codificam os receptores D2, D3 e D5, e genes de enzimas relacionadas ao metabolismo da dopamina¹². Destes, o mais promissor parece ser o gene do receptor D5 de dopamina (DRD5). Lowe et al.²⁷ conduziram uma análise conjunta de amostras de 12 centros de pesquisa, documentando um efeito pequeno, mas significativo (razão de chances = 1,24; $p < 0,001$) para o gene DRD5 no TDAH combinado e com predominância de desatenção. Entretanto, o número de investigações

para a maioria desses marcadores é ainda bastante reduzido, o que impede conclusões definitivas.

Poucos estudos moleculares foram realizados até o momento com genes do sistema noradrenérgico. Esses estudos concentraram-se principalmente no gene que codifica a enzima dopamina-beta-hidroxilase (DBH), ou lócus DBH, sendo objeto de investigação um sítio de restrição *TaqI* localizado no íntron 5 do gene¹². Embora o significado funcional do sítio de restrição *TaqI* sobre a enzima DBH e desta sobre o TDAH ainda não sejam conhecidos, o relato de associação em duas amostras independentes sugere a contribuição do gene DBH na suscetibilidade a este transtorno²⁸. Genes de alguns dos receptores adrenérgicos também já foram investigados no TDAH. Associações dos genes que codificam os receptores $\alpha 2A$ (ADRA2A) e $\alpha 2C$ (ADRA2C) com escores elevados de TDAH foram sugeridas na literatura²⁹. Investigações adicionais com esses genes são necessárias antes que se possa confirmar ou não sua influência na etiologia do TDAH.

Recentemente, uma possível influência do sistema serotoninérgico na etiologia do TDAH também foi investigada. Resultados positivos em pacientes com este transtorno foram obtidos para os genes do receptor 2A de serotonina (HTR2A)³⁰ e do transportador de serotonina^{31,32}, enquanto que nenhuma associação foi verificada para o gene que codifica a enzima triptofano hidroxilase (TPH), reguladora da síntese de serotonina³³. Efeitos de interação entre os genes 5-HTT e DRD4 sobre a atenção sustentada em bebês de 1 ano de idade³⁴ e sobre a resposta ao metilfenidato³⁵ foram observados em outros estudos. Todos esses achados, embora bastante iniciais, indicam que a análise destes e de outros genes do sistema serotoninérgico em diferentes grupos de pacientes com TDAH pode resultar em uma contribuição importante para o entendimento de sua etiologia.

Assim, o estudo da etiologia do TDAH ainda está no início. Mesmo em relação à genética, intensamente investigada, os resultados são bastante contraditórios. Nenhum dos genes investigados, nem mesmo o DRD4 ou o DAT1, pode ser considerado como necessário ou suficiente ao desenvolvimento do transtorno. Este panorama se deve, em grande parte, a uma heterogeneidade etiológica ímpar, representada pela alta complexidade clínica da doença. O futuro do estudo da etiologia do TDAH vai envolver, certamente, a definição de possíveis "subfenótipos" ou "endofenótipos" onde essa heterogeneidade esteja reduzida¹⁸.

Neurobiologia

Os dados sobre o substrato neurobiológico do TDAH são derivados dos estudos neuropsicológicos, de neuroimagem e de neurotransmissores. Embora pareça consenso que nenhuma alteração em um único sistema de neurotransmissores possa ser responsável por uma síndrome tão heterogênea quanto o TDAH, os estudos indicam principalmente o envolvimento das catecolaminas, em especial da dopamina e noradrenalina. Uma revisão mais ampla sobre o assunto pode se encontrar em Rohde & Riesgo³⁶.

É sabido que o processo neuromaturacional do encéfalo tem uma progressão pósterio-anterior, ou seja, primeiro, mieliniza-se a região da visão, cuja janela maturacional se abre próximo do nascimento e se fecha em torno dos 2 anos de idade. Por último, mielinizam-se as áreas anteriores. Por isso, do ponto de vista neuroevolutivo, é aceitável certo nível de hiperatividade pura em crianças sem lesão até aproximadamente os 4 a 5 anos de idade, visto que a região pré-frontal, onde está o "freio motor", só completa seu ciclo mielinogenético nesta faixa etária³⁷.

Assim, um estudo recente de neuroimagem estrutural evidenciou que a trajetória neuroevolutiva de aumento dos volumes intracerebrais das crianças com TDAH segue um curso paralelo ao das sem o transtorno, porém sempre com volumes significativamente menores, o que sugere que os eventos que originaram o quadro (influências genéticas ou ambientais) foram precoces e não-progressivos. As diferenças entre casos e controles não pareceram relacionadas ao uso de medicações psicoestimulantes³⁸.

Uma das primeiras teorias anatomofuncionais propostas para tentar explicar a neurobiologia do TDAH descrevia disfunções na áreas frontais e suas conexões subcorticais no sistema límbico. Portanto, no princípio, só havia um sistema atencional, e o TDAH era entendido como um fraco controle inibitório frontal sobre as estruturas límbicas. No entanto, a teoria de um único centro atencional – apesar de bem comprovada por estudos neuropsicológicos, de neuroimagem funcional e de neurotransmissores – pode explicar alguns casos do TDAH, mas não todos. A visão anatomofuncional mais abrangente e completa deve incluir uma circuitaria neural com dois sistemas atencionais: um anterior, que parece ser dopaminérgico e envolve a região pré-frontal e suas conexões subcorticais (responsável pelo controle inibitório e funções executivas, como a memória de trabalho), e outro posterior, primariamente noradrenérgico (responsável pela regulação da atenção seletiva)³⁶. O *locus ceruleus* também desempenha importante papel na atenção, é constituído basicamente só de neurônios adrenérgicos e se torna muito ativo em resposta a estímulos específicos³⁹.

Apesar da importância das funções dos dois sistemas atencionais na neurobiologia do TDAH, ainda são muito escassas as demonstrações diretas das suas relações recíprocas no transtorno. Levy & Farrow⁴⁰ revisaram as conexões pré-fronto-parietais, que ligam o sistema atencional anterior ao posterior e são o suporte anatomofuncional para a memória de trabalho.

Diagnóstico

Quadro clínico

A tríade sintomatológica clássica da síndrome caracteriza-se por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Independentemente do sistema classificatório utilizado, as crianças com TDAH são facilmente reconhecidas em clínicas, escolas e em casa. A descrição dos sintomas nas três dimensões pode ser visualizada na Tabela 1 (critérios diagnósticos da DSM-IV).

É importante salientar que a desatenção, a hiperatividade ou a impulsividade como sintomas isolados podem resultar de muitos problemas na vida de relação das crianças (com os pais e/ou colegas e amigos), de sistemas educacionais inadequados, ou podem estar associados a outros transtornos comumente encontrados na infância e adolescência. Portanto, para o diagnóstico do TDAH, é sempre necessário contextualizar os sintomas na história de vida da criança. Algumas pistas que indicam a presença do transtorno são:

- a) Duração dos sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. Normalmente, crianças com TDAH apresentam uma história de vida desde a idade pré-escolar com a presença de sintomas, ou, pelo menos, um período de vários meses de sintomatologia intensa.
- b) Frequência e intensidade dos sintomas. Para o diagnóstico de TDAH, é fundamental que pelo menos seis dos sintomas de desatenção e/ou seis dos sintomas de hiperatividade/impulsividade descritos acima estejam presentes freqüentemente (cada um dos sintomas) na vida da criança.
- c) Persistência dos sintomas em vários locais e ao longo do tempo. Os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade precisam ocorrer em vários ambientes da vida da criança (por exemplo, escola e casa) e manter-se constantes ao longo do período avaliado. Sintomas que ocorrem apenas em casa ou somente na escola devem alertar o clínico para a possibilidade de que a desatenção, hiperatividade ou impulsividade possam ser apenas sintomas de uma situação familiar caótica ou de um sistema de ensino inadequado. Da mesma forma, flutuações de sintomatologia com períodos assintomáticos não são características do TDAH.
- d) Prejuízo clinicamente significativo na vida da criança. Sintomas de hiperatividade ou impulsividade sem prejuízo na vida da criança podem traduzir muito mais estilos de funcionamento ou temperamento do que um transtorno psiquiátrico.
- e) Entendimento do significado do sintoma. Para o diagnóstico de TDAH, é necessária uma avaliação cuidadosa de cada sintoma, e não somente a listagem de sintomas. Por exemplo, uma criança pode ter dificuldade de seguir instruções por um comportamento de oposição e desafio aos pais e professores, caracterizando muito mais um sintoma de transtornopositor desafiante do que de TDAH.

É fundamental verificar se a criança não segue as instruções por não conseguir manter a atenção durante a explicação das mesmas. Em outras palavras, é necessário verificar se o sintoma supostamente presente correlaciona-se com o constructo básico do transtorno, ou seja, déficit de atenção e/ou dificuldade de controle inibitório³.

A apresentação clínica pode variar de acordo com o estágio do desenvolvimento. Sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade são mais freqüentes do que sintomas de desatenção em pré-escolares com TDAH. Como uma atividade mais intensa é característica de pré-escolares, o diagnóstico de TDAH deve ser feito com muita cautela antes dos 6 anos de vida. É por isso, entre outras razões,

Tabela 1 - Critérios diagnósticos do TDAH segundo o DSM-IV**A.** Ou (1) ou (2)

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

Desatenção:

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

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

Hiperatividade:

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

Impulsividade:

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

- B.** Alguns sintomas de hiperatividade/impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade.
- C.** Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por exemplo, na escola [ou trabalho] e em casa).
- D.** Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.
- E.** Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por exemplo, transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo ou um transtorno da personalidade).

que o conhecimento do desenvolvimento normal de crianças é fundamental para a avaliação de psicopatologia nessa faixa etária. A literatura indica que os sintomas de hiperatividade diminuem na adolescência, restando, de forma mais acentuada, os sintomas de desatenção e de impulsividade⁴¹.

Critérios diagnósticos

O diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico, baseando-se em critérios operacionais clínicos claros e bem definidos, provenientes de sistemas classificatórios como o DSM-IV (Tabela 1) ou a CID-10. Em pesquisa no nosso meio, Rohde et al.⁷ encontraram indicativos da adequação dos critérios propostos pelo DSM-IV, reforçando a aplicabilidade dos mesmos na nossa cultura.

O DSM-IV propõe a necessidade de pelo menos seis sintomas de desatenção e/ou seis sintomas de hiperatividade/impulsividade para o diagnóstico de TDAH. Entretanto, tem-se sugerido que este limiar possa ser rebaixado em adolescentes e adultos, visto que estes podem continuar com um grau significativo de prejuízo no seu funcionamento global mesmo quando apresentam menos de seis sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade. Assim, é importante não se restringir tanto ao número de sintomas no diagnóstico de adolescentes, mas sim ao grau de prejuízo dos mesmos. O nível de prejuízo deve ser sempre avaliado a partir das potencialidades do adolescente e do grau de esforço necessário para a manutenção do ajustamento³.

O DSM-IV e a CID-10 incluem um critério de idade de início dos sintomas causando prejuízo (antes dos 7 anos)

para o diagnóstico do transtorno. Entretanto, este critério é derivado apenas de opinião de comitê de *experts* no TDAH, sem qualquer evidência científica que sustente sua validade clínica⁴². Sugere-se que o clínico não descarte a possibilidade do diagnóstico em pacientes que apresentem sintomas causando prejuízo apenas após os 7 anos.

Tipos de TDAH

O DSM-IV subdivide o TDAH em três tipos, quais sejam: a) TDAH com predomínio de sintomas de desatenção; b) TDAH com predomínio de sintomas de hiperatividade/impulsividade; c) TDAH combinado⁵. O tipo com predomínio de sintomas de desatenção é mais freqüente no sexo feminino e parece apresentar, conjuntamente com o tipo combinado, uma taxa mais elevada de prejuízo acadêmico. As crianças com TDAH com predomínio de sintomas de hiperatividade/impulsividade são, por outro lado, mais agressivas e impulsivas do que aquelas com que os outros dois tipos e tendem a apresentar altas taxas de impopularidade e de rejeição pelos colegas. O tipo combinado apresenta um maior prejuízo no funcionamento global quando comparado aos dois outros grupos³.

Comorbidades

As pesquisas mostram uma alta prevalência de comorbidade entre o TDAH e os transtornos disruptivos do comportamento (transtorno de conduta e transtorno opositor desafiante), situada em torno de 30 a 50%. A taxa de comorbidade também é significativa com as seguintes doenças: a) depressão (15 a 20%); b) transtornos de ansiedade (em torno de 25%); c) transtornos da aprendizagem (10 a 25%)^{41,43}.

Vários estudos têm demonstrado uma alta prevalência da comorbidade entre TDAH e abuso ou dependência de drogas na adolescência e, principalmente, na idade adulta (9 a 40%). Discute-se, ainda, se o TDAH por si só é um fator de risco para o abuso ou dependência de drogas na adolescência. Sabe-se que é muito freqüente a comorbidade de TDAH e transtorno de conduta, e que o transtorno de conduta associa-se claramente a abuso/dependência de drogas. Desta forma, é possível que o abuso/dependência de drogas ocorra com mais freqüência num subgrupo de adolescentes com TDAH que apresentam conjuntamente transtorno de conduta. Em outras palavras, o fator de risco não seria o TDAH em si, mas sim a comorbidade com transtorno de conduta. Portanto, esta ainda é uma questão de pesquisa em aberto³

Procedimentos para a avaliação diagnóstica no consultório pediátrico

O pediatra é o profissional de saúde que acompanha o paciente longitudinalmente, tendo a possibilidade de identificar precocemente sinais e sintomas que possam sugerir TDAH. Diversos estudos têm apontado para uma prevalência semelhante de TDAH em consultório pediátrico àquela encontrada em consultórios psiquiátricos⁴⁴.

A base do diagnóstico está formada pela história, observação do comportamento atual do paciente e relato dos pais e professores sobre o funcionamento da criança nos diversos ambientes que frequenta. Em relação à fonte para a coleta informações, sabe-se que existe baixa concordância entre informantes (criança, pais e professores) sobre a saúde mental de crianças. Estas normalmente subinformam sintomas comportamentais e apresentam baixa concordância teste-reteste para os sintomas de TDAH. Os pais parecem ser bons informantes para os critérios diagnósticos do transtorno. Os professores tendem a superinformar os sintomas de TDAH, principalmente quando há presença concomitante de outro transtorno disruptivo do comportamento. Com adolescentes, a utilidade das informações dos professores diminui significativamente, na medida em que o adolescente passa a ter vários professores (currículo por disciplinas) e cada professor permanece pouco tempo em cada turma, o que impede o conhecimento específico de cada aluno. Pelo exposto, o processo de avaliação diagnóstica envolve necessariamente a coleta de dados com os pais, com a criança e com a escola³.

A história clínica pregressa sobre o comportamento é decisiva para a definição diagnóstica, já que apenas um reduzido percentual de pacientes apresenta os sinais e sintomas característicos de TDAH durante o atendimento. É fundamental a lembrança de que a ausência de sintomas no consultório médico não exclui o diagnóstico. Essas crianças são freqüentemente capazes de controlar os sintomas com esforço voluntário, ou em atividades de grande interesse. Por isso, muitas vezes, conseguem passar horas na frente do computador ou do videogame, mas não mais do que alguns minutos na frente de um livro em sala de aula ou em casa³.

Uma das queixas mais freqüentes no consultório pediátrico é a falta de concentração e/ou hiperatividade apenas no ambiente escolar, o que sugere muito mais uma dificuldade específica de aprendizado do que um transtorno da atenção. Uma história social e familiar detalhada é de extrema importância⁴⁵. O pediatra deve estar atento para a história perinatal, pois inúmeras pesquisas apontam para uma maior prevalência de TDAH em crianças pré-termo e de baixo peso ao nascer. O acompanhamento cuidadoso desse grupo de risco é importante para a identificação precoce de sinais e sintomas que possam orientar para um possível diagnóstico de TDAH⁴⁶.

De uma forma didática, podemos resumir a "história clássica" de TDAH na Tabela 2.

Na prática clínica pediátrica, apenas a impressão geral sobre o paciente não permite que se estabeleça ou descarte o diagnóstico. O pouco tempo de consulta, associado com outras queixas clínicas agudas, podem limitar a avaliação mais precisa. É recomendado que, em casos de algum comportamento referido ou observado que esteja comprometendo o funcionamento do paciente na escola e/ou em casa, o pediatra dedique uma consulta para colocar foco na avaliação do desenvolvimento do paciente.

Além da história clínica, escalas de sinais e sintomas de TDAH e de comportamento têm seu uso consagrado, embo-

Tabela 2 - História clássica de TDAH

Lactente	“Bebê difícil”, insaciável, irritado, de difícil consolo, maior prevalência de cólicas, dificuldades de alimentação e sono.
Pré-escolar	Atividade aumentada ao usual, dificuldades de ajustamento, teimoso, irritado e extremamente difícil de satisfazer.
Escola elementar	Incapacidade de colocar foco, distração, impulsivo, desempenho inconsistente, presença ou não de hiperatividade.
Adolescência	Inquieto, desempenho inconsistente, sem conseguir colocar foco, dificuldades de memória na escola, abuso de substância, acidentes.

ra não sejam empregadas rotineiramente pelo pediatra. Um instrumento desenhado para ser utilizado na observação de comportamento por professores (por exemplo, a Escala de Pontuação de Conners para Professores)⁴⁷ pode ser bastante útil na coleta de informações. Levine⁴⁸ desenvolveu um conjunto de questionários para utilização por pediatras que incorpora questões sobre atenção e comportamento, tendo como objetivo sistematizar a coleta de informação e oferecer um detalhado perfil das características de atenção da criança. O pediatra, em sua avaliação, não deve perder de vista o aspecto do desenvolvimento da criança, que vai além da vulnerabilidade biológica para TDAH. As interações da criança com o meio ambiente e sua família podem contribuir de forma decisiva para o diagnóstico, além de ser determinantes da qualidade e do sucesso da intervenção⁴⁹.

Ainda em relação a avaliações complementares, avaliações auditivas e visuais são fundamentais, já que déficits nessas funções sensoriais podem determinar importantes dificuldades atencionais e hiperatividade. A avaliação neurológica é relevante para a exclusão de patologias neurológicas que possam mimetizar o TDAH e, muitas vezes, é valiosa como reforço para o diagnóstico. Os dados provenientes do exame neurológico evolutivo são importantes⁵⁰. No que tange à testagem psicológica, a *Wechsler Intelligence Scale for Children*⁵¹ permite uma avaliação cognitiva da criança, sendo útil no diagnóstico diferencial com retardo mental. Outras condições prevalentes, como síndrome do X-frágil, também devem ser descartadas, visto que esta patologia pode causar problemas de atenção, hiperatividade e impulsividade. Outros testes neuropsicológicos (por exemplo, o *Wisconsin Cart-Sorting Test*, *Continuous Performance Test - CPT*, ou o *STROOP Test*), assim como exames de neuroimagem (tomografia, ressonância magnética, ou SPECT cerebral), também fazem parte do ambiente de pesquisa, e não do clínico^{41,52}.

Evolução

Antigamente, acreditava-se que todas as crianças com o transtorno superavam os sintomas (“amadureciam”) com a chegada da puberdade. Entretanto, estudos prospectivos

recentes que seguiram crianças com TDAH mostram uma persistência do diagnóstico em até cerca de 70-80% dos casos na adolescência inicial a intermediária^{53,54}. Estimativas conservadoras documentam que cerca de 50% dos adultos diagnosticados como tendo TDAH na infância seguem apresentando sintomas significativos associados a prejuízo funcional. Ao longo do desenvolvimento, diminui a hiperatividade, restando freqüentemente déficits atencionais e impulsividade, especialmente cognitiva (agir antes de pensar)⁵⁴.

Ao longo do desenvolvimento, o TDAH está associado com um risco aumentado de baixo desempenho escolar, repetência, expulsões e suspensões escolares, relações difíceis com familiares e colegas, desenvolvimento de ansiedade, depressão, baixa auto-estima, problemas de conduta e delinquência, experimentação e abuso de drogas precoces, acidentes de carro e multas por excesso de velocidade, assim como dificuldades de relacionamento na vida adulta, no casamento e no trabalho²⁴. Entretanto, como já foi mencionado, parte dessa evolução pode estar associada à presença da comorbidade com transtorno de conduta, e não só ao TDAH.

Tratamento

O tratamento do TDAH envolve uma abordagem múltipla, englobando intervenções psicossociais e psicofarmacológicas. Recentemente, o subcomitê sobre TDAH da Academia Americana de Pediatria publicou diretrizes para o pediatra clínico sobre o tratamento do transtorno⁵⁵. Nessas diretrizes, são enfatizados cinco princípios básicos:

- 1) O pediatra deve estabelecer um programa de tratamento que reconheça o TDAH como uma condição crônica.
- 2) O pediatra, em conjunto com os pais, a criança e a escola, deve especificar os objetivos a serem alcançados em termos de evolução do tratamento para guiar o manejo.
- 3) O pediatra deve recomendar o uso de medicação estimulante e/ou tratamento comportamental quando apropriado para melhorar sintomas-alvo em crianças com TDAH.
- 4) Quando o manejo selecionado não atingir os objetivos propostos, o pediatra deve reavaliar o diagnóstico original, verificar se foram usados todos os tratamentos apropriados, a aderência a tratamento e a presença de comorbidades.
- 5) O pediatra deve sistematicamente prover um retorno para a criança com TDAH, monitorando objetivos propostos e eventos adversos através de informações obtidas com a criança, a família e a escola.

No âmbito das intervenções psicossociais, é fundamental que o pediatra possa educar a família sobre o transtorno, através de informações claras e precisas. Um exemplo de literatura informativa para famílias pode ser encontrado em Rohde & Benzick⁵⁶. Muitas vezes, é necessário um programa de treinamento para os pais, com ênfase em intervenções comportamentais, a fim de que aprendam a manejar os sintomas dos filhos. É importante que eles conheçam as

melhores estratégias para o auxílio de seus filhos na organização e no planejamento das atividades (por exemplo, essas crianças precisam de um ambiente silencioso, consistente e sem maiores estímulos visuais para estudar). Além disso, esses programas devem oferecer treinamento em técnicas específicas para dar os comandos, reforçando o comportamento adaptativo social e diminuindo ou eliminando o comportamento desadaptado (por exemplo, através de técnicas de reforço positivo)⁵⁵.

Intervenções no âmbito escolar também são importantes. Nesse sentido, idealmente, os professores deveriam ser orientados para a necessidade de uma sala de aula bem estruturada, com poucos alunos. Rotinas diárias consistentes e ambiente escolar previsível ajudam essas crianças a manter o controle emocional. Estratégias de ensino ativo, que incorporem a atividade física com o processo de aprendizagem, são fundamentais. As tarefas propostas não devem ser demasiadamente longas e necessitam ser explicadas passo a passo. É importante que o aluno com TDAH receba o máximo possível de atendimento individualizado. Ele deve ser colocado na primeira fila da sala de aula, próximo à professora e longe da janela, ou seja, em local onde ele tenha menor probabilidade de distrair-se. Muitas vezes, crianças com TDAH precisam de reforço de conteúdo em determinadas disciplinas. Isso acontece porque elas já apresentam lacunas no aprendizado no momento do diagnóstico, em função do TDAH. Outras vezes, é necessário um acompanhamento psicopedagógico centrado na forma do aprendizado, como, por exemplo, nos aspectos ligados à organização e ao planejamento do tempo e das atividades. O tratamento reeducativo psicomotor pode estar indicado para melhorar o controle do movimento^{3,41}.

Em relação às intervenções psicossociais centradas na criança ou no adolescente, a modalidade psicoterápica mais estudada e com maior evidência científica de eficácia para os sintomas centrais do transtorno (desatenção, hiperatividade, impulsividade), bem como para o manejo de sintomas comportamentais comumente associados (oposição, desafio, teimosia) é a cognitivo-comportamental, especialmente os tratamentos comportamentais (para uma revisão mais aprofundada sobre o assunto, ver Knapp et al.⁵⁷). Dentre os tratamentos comportamentais, o treinamento parental parece ser a modalidade mais eficaz. Entretanto, os resultados recentes do MTA (ensaio clínico multicêntrico elegantemente desenhado que acompanhou 579 crianças com TDAH por 14 meses, divididas em quatro grupos: tratamento apenas medicamentoso, apenas psicoterápico comportamental com as crianças e orientação para os pais e professores, abordagem combinada e tratamento comunitário) demonstram claramente uma eficácia superior da medicação nos sintomas centrais do transtorno quando comparada à abordagem psicoterápica e ao tratamento comunitário. A abordagem combinada (medicação + abordagem psicoterápica comportamental com as crianças e orientação para os pais e professores) não resultou em eficácia maior nos sintomas centrais do transtorno quando comparada à abordagem apenas medicamentosa⁵⁸. A interpretação mais cautelosa dos dados sugere que o tratamento medicamentoso adequado é fundamental no manejo do transtorno.

Em relação às intervenções psicofarmacológicas, a literatura claramente apresenta os estimulantes como as medicações de primeira escolha para o transtorno⁵⁹. Existem mais de 150 estudos controlados, bem conduzidos metodologicamente, demonstrando a eficácia desses fármacos⁶⁰. No Brasil, o único estimulante encontrado no mercado é o metilfenidato. A dose terapêutica normalmente se situa na faixa de 20 a 60 mg/dia. Como a meia-vida do metilfenidato é curta (de 3 a 4 horas), geralmente pode-se utilizar o esquema de administração de três doses por dia: uma de manhã, outra ao meio-dia e uma última ao final da tarde. Isso é especialmente importante naqueles pacientes com tarefas que requerem demanda atencional no final do dia. Alguns pacientes não toleram a terceira dose, apresentando insônia importante com esse esquema. Esses podem ser candidatos a receber a medicação duas vezes ao dia. Em alguns desses casos, a associação com clonidina pode ser benéfica⁶¹. Duas formulações de efeito prolongado devem estar disponíveis no Brasil brevemente, permitindo uma única tomada ao dia. Uma delas tem liberação em dois pulsos, mimetizando o esquema de metilfenidato de curta ação dado duas vezes ao dia. A outra é uma formulação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema OROS), com duração de efeito de até 12 horas. A inovadora engenharia de cápsula do produto permite uma liberação constante, evitando variações da concentração plasmática. Cerca de 70% dos pacientes com TDAH respondem adequadamente aos estimulantes, com redução de pelo menos 50% dos sintomas básicos do transtorno, e os toleram bem⁶⁰. Os eventos adversos mais freqüentemente associados ao uso de estimulantes são: perda de apetite, insônia, irritabilidade, cefaléia e sintomas gastrointestinais⁶⁰. São aspectos controversos em relação ao uso de metilfenidato: a) interferência no crescimento – estudos recentes têm demonstrado que o uso de metilfenidato não altera significativamente o crescimento (adolescentes com TDAH tratados e não-tratados com metilfenidato chegam ao final da adolescência com alturas similares⁶²); b) potencial de abuso do metilfenidato – uma meta-análise recente demonstra claramente uma prevalência significativamente maior de uso abusivo/dependência de drogas em adolescentes com TDAH que não foram tratados com estimulantes quando comparados a jovens com o transtorno tratados com estimulantes⁶³ (entretanto, vários estudos têm sugerido a possibilidade de uso inadequado dos estimulantes por pessoas não-portadoras do transtorno); c) tempo de manutenção do tratamento – as indicações para os chamados “feriados terapêuticos” (fins de semana sem a medicação) ou para a suspensão da medicação durante as férias escolares são controversas. A pausa no uso de metilfenidato nos fins de semana talvez possa ter indicação naquelas crianças em que os sintomas causam prejuízos mais intensos na escola, ou naqueles adolescentes em que o controle do uso de álcool ou de outras drogas ilícitas é difícil nos fins de semana⁶⁴. A indicação para a suspensão parece ocorrer quando o paciente apresenta um período de cerca de 1 ano assintomático, ou quando há melhora importante da sintomatologia. Suspende-se a medicação para a avaliação da necessidade de continuidade de uso.

Mais de 25 estudos apontam a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADT) no TDAH. Novamente, a maioria dos estudos restringe-se a crianças em idade escolar⁶⁰. Clinicamente, os ADT são indicados nos casos em que não há resposta aos estimulantes e na presença de comorbidade com transtornos de tique ou enurese. Em relação ao uso de ADT, merecem destaque os seguintes aspectos: a) dosagem – a dosagem adequada de imipramina situa-se na faixa entre 2 e 5 mg/kg/dia (é prática comum no nosso meio a utilização de subdosagem de ADT para o tratamento de crianças); b) efeitos cardiotoxicos – existem, na literatura mundial, alguns relatos de morte súbita em crianças em uso de desipramina, embora muito provavelmente essas mortes não se relacionem diretamente ao uso da medicação. Entretanto, por cautela, deve-se sempre monitorizar, através de eletrocardiograma, qualquer criança recebendo ADT, antes e durante o tratamento⁶⁵.

Alguns estudos também demonstram a eficácia de outros antidepressivos no TDAH, principalmente a bupropiona. A dosagem de bupropiona utilizada é de 1,5 a 6 mg/kg/dia, divididos em duas ou três tomadas; doses acima de 450 mg/dia aumentam muito o risco de convulsões, que é a principal limitação para sua utilização. Seus principais efeitos colaterais são agitação, boca seca, insônia, cefaléia, náuseas, vômitos, constipação e tremores⁶⁶.

Recentemente, um estudo de meta-análise sobre o uso da clonidina no TDAH encontrou um efeito positivo nos sintomas: sua efetividade pode ser comparada à dos antidepressivos tricíclicos⁶⁷. Seu uso é indicado quando houver presença de comorbidades que contra-indiquem o uso dos estimulantes ou quando estes não forem tolerados. As doses utilizadas situam-se entre 0,03 e 0,05 mg/kg/dia, e a principal contra-indicação é a preexistência de distúrbios da condução cardíaca, devido aos seus efeitos colaterais relacionados com alterações cardiovasculares⁶¹. Entretanto, clinicamente, ela tem sido associada aos estimulantes, principalmente nos casos em que o uso isolado dos últimos produz alterações do sono ou rebote sintomatológico no final do dia.

Uma nova opção farmacológica para o tratamento do TDAH recentemente aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, a atomoxetina, também deve estar disponível no Brasil em breve. A atomoxetina é um fármaco não-estimulante, sendo um potente inibidor seletivo da recaptura de noradrenalina e possuindo baixa afinidade por outros receptores e neurotransmissores. Tem seu pico plasmático em 1 a 2 horas, com uma meia-vida ao redor de 5 horas. Sua dosagem média é de 1,4 mg/kg/dia. Estudos clínicos indicam que se mantém eficaz mesmo com uma única tomada diária. Até o momento, a atomoxetina foi estudada em cerca de 2.500 crianças e adolescentes com TDAH em estudos abertos e controlados (quatro estudos). Em todos os estudos, a medicação foi marcadamente superior ao placebo na redução dos sintomas básicos do TDAH e mostrou-se segura e bem tolerada, com descontinuação do uso por efeitos adversos em menos de 5% dos casos⁶⁸.

Referências

- Hoffmann H. Der Struwwelpeter. Berlin: DBGM; 1854.
- Still GF. Some abnormal psychical conditions in childhood. *Lancet*. 1902;1:1008.
- Rohde LA, Barbosa G, Tramontina S, Polanczyk G. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização diagnóstica e terapêutica. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22 Supl 2:7-11.
- Organização Mundial de Saúde. Classificação e Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1993.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- Rohde LA, Biederman J, Busnello ED, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;6: 716-22.
- Rohde LA, Barbosa G, Polanczyk G, Eizirik M, Rassmussen E, Neuman R, et al. Factor and latent class analyses of DSM-IV ADHD symptoms in a school sample of Brazilian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:711-8.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2:104-13.
- Golfeto JH, Barbosa G. Epidemiologia. In: Rohde LA, Mattos P, editores. Princípios e Práticas em TDAH. Porto Alegre: Artes Médicas; 2003. p. 15-34.
- Tannock R. Attention-deficit/hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatr*. 1998;39:65-99.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention-deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry*. 1999;174: 105-11.
- Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Hutz M. Etiologia. In: Rohde LA, Mattos P, editores. Princípios e Práticas em TDAH. Porto Alegre: Artes Médicas; 2003. p. 35-52.
- Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44:951-8.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for ADHD: a test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52: 464-70.
- Mick E, Biederman J, Faraone S, Sayer J, Kleiman S. Case-control study of ADHD and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:378-85.
- Levy F, Barr C, Sunohara G. Directions of aetiologic research on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998;32:97-103.
- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Muncy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39: 1432-7.
- Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr*. 1997;36:381-93.
- Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: Methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*. 1998;3: 386-96.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Gen*. 1995;56:993-8.
- Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene (DAT1) and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1767-76.
- Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, et al. Dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*. 1996;12:78-80.
- Matsuomoto M, Hidaka K, Tada S, Tasaki Y, Yamaguchi T. Full-length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor. *Mol Brain Res*. 1995;29:157-62.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121:65-94.

25. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 1996;1:121-4.
26. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1052-7.
27. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, et al. Joint analysis of DRD5 marker concludes association with ADHD confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Human Genetics*. In Press 2003.
28. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet*. 2002;114:154-8.
29. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz M. Association between α -2a adrenergic receptor gene (adra2a) and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet*. 2003;120B:116-20.
30. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry*. 2000;5:537-41.
31. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 2001;105:91-5.
32. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry*. 2001;6:235-8.
33. Tang G, Ren D, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet*. 2001;105:485-8.
34. Auerbach JG, Benjamin J, Faroy M, Geller V, Ebstein R. DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD? *Psychiatr Genet*. 2001;11:31-5.
35. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphism in hyperkinetic disorder – predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett*. 2001;313:45-8.
36. Riesgo R, Rohde LA. A neurobiologia do TDAH. In: Kapczinski F, Quevedo JL, Izquierdo I, editores. *Bases Neuroquímicas dos Transtornos Psiquiátricos 2ª ed.* Porto Alegre: Artes Médicas; 2004. p 338-40.
37. Lefèvre AB. Exame Neurológico Evolutivo. In: Diamant AJ, Cypel S, editores. *Neurologia Infantil-Lefèvre*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1989. p.99-109.
38. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;14:1740-8.
39. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit/hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(3):254-71.
40. Levy F, Farrow M. Working memory in ADHD: prefrontal/parietal connections. *Curr Drug Targets*. 2002;2:347-52.
41. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with Attention – Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*. 1997;36 Suppl 10:85-121.
42. Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Exploring age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *European Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9:212-18.
43. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148(5):564-77.
44. Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics*. 2001;107:E43.
45. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1495-503.
46. Kessenich M. Developmental outcomes of premature, low birth weight and medically fragile infants. *NBIN*. 2003;3:80-7.
47. Conners CK. Rating scales in attention-deficit hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:24-30.
48. Levine MD. *The ANSER System*. Cambridge: Educators Publishing Service; 1980.
49. Halasz G, Vance AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children: moving forward with divergent perspectives. *Med JAust*. 2002;177:554-7.
50. Guardiola A. Distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção: um estudo de prevalência e fatores associados em escolares de 1ª série de Porto Alegre [tese]. Porto Alegre(RS): UFRGS; 1994.
51. Wechsler D. *WISC-III/Manual*. New York: The Psychological Corporation; 1991.
52. American Academy of Pediatrics - Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108:1033-44.
53. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. an 8-year prospective follow-up study". *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*. 1990;29:546-57.
54. Biederman J, Wilens T, Spencer T. Diagnosis and treatment of adult ADHD. In: Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, editors. *Challenges in clinical practice: pharmacologic and psychosocial strategies*. New York: Guilford Press; 1996. p. 380-406.
55. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: treatment of school age children with ADHD. *Pediatrics*. 2001;108:1033-44.
56. Rohde LA, Benczik E. *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: O que é? Como ajudar?* Porto Alegre: Artes Médicas; 1999.
57. Knapp P, Johannpeter J, Lyszkowski LC, Rohde LA. *Terapia Cognitivo-Comportamental no TDAH: Manual do terapeuta*. Porto Alegre: Artes Médicas; 2003.
58. The MTA Cooperative Group. A 14- month randomized clinical trial of treatment strategies for attention- deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073-86.
59. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:503-12.
60. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:409-28.
61. Wilens TE, Spencer T. Combining methylphenidate and clonidine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:614-6.
62. Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1460-9.
63. Wilens T, Faraone S, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of ADHD beget later substance abuse: a metanalytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111:179-85.
64. Martins S, Tramontina S, Polanczyk G, Eizirik M, Swanson J, Rohde LA. Weekend holidays with methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. In Press 2003.
65. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, Buck M, Franklin W, Humes R, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *Circulation*. 1999;99:979-82.
66. Emslie GJ, Walkup JT, Pliszka SR, Ernst M. Nontricyclic antidepressants: current trends in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:517-27.
67. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention- deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:1551-9.
68. Biederman J, Kratochvil CJ, Spencer T, Wozniack J. Determining and achieving therapeutic targets in ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:265-76.

Correspondência:

Luis Augusto Rohde

Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – 4º andar

Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS

Fone/fax: (51) 3321.3945

E-mail: lrohde@terra.com.br