

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
PSIQUIATRIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE COMPLICAÇÕES
PERINATAIS NA ETIOLOGIA DO TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE COM
PREDOMÍNIO DE DESATENÇÃO**

CARLA RUFFONI KETZER DE SOUZA

**ORIENTADOR
PROF. DR. LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE**

ABRIL/2008

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
PSIQUIATRIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE COMPLICAÇÕES
PERINATAIS NA ETIOLOGIA DO TRANSTORNO DE DÉFICIT
DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE COM PREDOMÍNIO DE
DESATENÇÃO**

Carla Ruffoni Ketzer de Souza

Orientador

Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, 22 de abril de 2008.

S729a Souza, Carla Ruffoni Ketzer de

Avaliação da influência de complicações perinatais na etiologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com predomínio de desatenção / Carla Ruffoni Ketzer de Souza ; orient. Luis Augusto Paim Rohde. – 2008.
96 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Transtorno da falta de atenção com hiperatividade 2. Etiologia
3. Exposição materna 4. Riscos ambientais 5. Efeitos tardios de exposição pré-natal I. Rohde, Luis Augusto Paim II. Título.

NLM: WS 350.8.A8

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

***Ao Thiago,
pelo amor e incentivo, e por
trazer mais luz a minha vida.***

***Aos meus pais, João Carlos e Maria Celeste,
pelo amor e dedicação incondicionais. E, principalmente,
pelo exemplo de bondade, trabalho e ética, que me faz
querer ser uma pessoa melhor a cada dia.***

Agradecimentos

Ao Professor Luis Augusto Rohde, pelo modelo de competência, ética e dedicação à pesquisa. Sua paixão pelo conhecimento e pelo ensino foi fundamental na minha escolha pela Psiquiatria da Infância e Adolescência.

Ao Professor Marcelo Schmitz, pela orientação e apoio essenciais para a realização desse estudo.

A todos os componentes do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade (PRODAH), especialmente à Clarissa Paim, pela disponibilidade e competência, à Ana Luiza Martinez, pelo auxílio na coleta de dados, e à Márcia Menegassi, pela ajuda e amizade.

A todos - familiares, amigos e colegas – pela companhia e apoio em mais essa etapa da minha formação profissional e pessoal. Em especial, a minha irmã, Paula, e minha sogra, Joice, pela amizade e incentivo.

Aos pacientes e seus familiares, que são a motivação maior na busca de respostas às dúvidas científicas.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 BASE CONCEITUAL.....	16
2.1 Fatores de risco ambientais e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade	16
2.2 Revisão dos estudos sobre a influência do cigarro, do álcool e do baixo peso no TDAH	19
2.3 Complicações perinatais (pré, peri e pós-natais) e TDAH	25
2.4 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Subtipos.....	29
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
4 OBJETIVOS.....	54
4.1 Objetivo Principal	54
4.2 Objetivo Secundário	54
5 PROTEÇÃO DOS DIREITOS HUMANOS.....	55
6 ARTIGO.....	56
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
ANEXO 1: Ficha de avaliação de dados demográficos	87
ANEXO 2: Questionário de Fatores Perinatais.....	88
ANEXO 3: Escala Swanson, Nolan e Pelham – versão IV (SNAP-IV).....	91

ANEXO 4: Consentimento Pós-Informação.....	93
ANEXO 5: Consentimento Pós-informação coleta de dados por telefone	96

LISTA DE ABREVIATURAS

CPPs	Complicações pré-natais, perinatais e pós-natais
DZ	Gêmeos Dizigóticos
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
K-SADS-E	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Epidemiological version
MZ	Gêmeos Monozigóticos
NSE	Nível sócio-econômico
QI	Quociente de inteligência
pCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
pH	Potencial de hidrogênio
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
RCIU	Retardo do crescimento intrauterino
RNM	Ressonância Magnética
SNAP-IV	Escala Swanson, Nolan e Pelham – versão IV
SNC	Sistema Nervoso Central
TDAH-C	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade do subtipo combinado
TDAH-D	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade do subtipo desatento
TDAH-HI	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade do subtipo hiperativo

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO

Figure 1. Flowchart of the patients' participation on population-based clinical sample..... 79

Figure 2. Flowchart of the patients' participation on referred clinical sample..... 80

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1. Demographic and clinical characteristics of ADHD-I cases and non-affected controls	81
Table 2. Pre-, peri-, and early postnatal complications in ADHD-I cases and controls	82
Table 3. Odds ratio (OR) for ADHD-I according to perinatal complications, adjusted for potential confounders	83

RESUMO

Introdução

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) afeta entre 3 e 10% das crianças em idade escolar, ocasionando prejuízos no funcionamento individual, acadêmico e social na infância e adolescência. Apesar disso, sua etiologia ainda não é totalmente conhecida. A alta herdabilidade do TDAH leva a crer que fatores genéticos exerçam papel fundamental na predisposição para o transtorno. Entretanto, a ocorrência da patologia vai depender ainda da interação de genes com fatores de risco ambientais. Restam muitas questões a serem esclarecidas, uma delas é se há relação entre os fatores de risco ambientais e a expressão fenotípica, resultando nos diferentes subtipos do TDAH.

Objetivo

O objetivo do presente estudo é investigar a associação entre complicações perinatais (complicações ocorridas nos períodos pré, peri e pós-natal imediato - CPPs) e TDAH do subtipo desatento (TDAH-D).

Método

Participaram desse estudo, crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos, provenientes de doze escolas estaduais e de um ambulatório especializado em TDAH de Porto Alegre. Após a realização de extensa avaliação diagnóstica, foram incluídas 124 crianças e adolescentes com o diagnóstico de TDAH-D e 124 controles sem o

transtorno, pareados por idade e sexo. Informações sobre complicações ocorridas durante os períodos pré, peri e pós-natal imediato, assim como sobre potenciais confundidores, foram coletadas diretamente com as mães biológicas dos sujeitos.

Resultados

A análise de regressão logística condicional mostrou que, para as crianças e adolescentes cujas mães apresentaram maior número de complicações perinatais, o risco de TDAH-D foi significativamente mais elevado ($p = 0.005$; OR= 1.25; IC_{95%}: 1.1 – 1.5).

Conclusões

Em um estudo de caso-controle, foi possível expandir para o TDAH predominantemente desatento os achados prévios que sugeriam a associação entre fatores perinatais e TDAH sem um subtipo específico.

Palavras-chave:

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade predominantemente desatento, subtipo desatento, complicações obstétricas, fatores ambientais, complicações pré-natais, complicações perinatais, complicações pós-natais.

ABSTRACT

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) affects between 3% and 10% of school aged children, leading to impaired individual, academic and social functioning in childhood and adolescence. Despite of that, the etiology of ADHD remains unclear. The high heritability points to a large genetic contribution to the etiology of ADHD. However, the development of the disorder will also depend of an interaction between genetic and environmental risk factors. Many questions remain to be answered, such as the association between the ADHD phenotypic heterogeneity and the environmental risk factors, leading to different subtypes of the disorder.

Objective

The objective of the present study is to investigate the association between pre-, peri-, and early postnatal complications (PDPC) and ADHD predominantly inattentive type (ADHD-I).

Method:

Children and adolescents between 6 and 17 years old from 12 public schools, and from an ADHD outpatient program both in Porto Alegre were assessed. After an extensive diagnostic evaluation, 124 ADHD-I cases and 124 non-ADHD controls, matched by sex and age, were included in the study. Informations about prenatal, delivery and early postnatal complications, as well as potential confounders were obtained by direct interview with biological mothers.

Results:

Conditional logistic regression analysis showed that children and adolescents whose mothers presented more PDPC had a significant higher risk for ADHD-I ($p = 0.005$; OR= 1.25; CI_{95%}: 1.1 – 1.5).

Conclusions:

In a case-control study, we expanded to ADHD-I previous findings suggesting the association between perinatal factors and broadly defined ADHD.

Key Words:

Attention-deficit hyperactivity disorder - predominantly inattentive type, pregnancy, delivery/labour complications, environmental factors, prenatal complications, perinatal complications, postnatal complications.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é caracterizado pela presença de sintomas de desatenção, agitação e impulsividade com manifestação precoce na infância e prejuízo significativo no funcionamento global do indivíduo.^{1,2}

O TDAH é um dos transtornos psiquiátricos mais freqüentes na infância e adolescência, persistindo na vida adulta em aproximadamente 60% dos casos.³ Estudos nacionais e internacionais situam entre 3 e 6% a prevalência dessa patologia em crianças em idade escolar.⁴⁻⁶

Grandes progressos têm sido alcançados recentemente na busca das bases neurobiológicas do TDAH. Estudos de neuroquímica e neuroimagem, de fatores de risco epidemiológicos e genéticos têm demonstrado que o TDAH é uma patologia familiar, envolvendo alterações na regulação de catecolaminas e na circuitária neuronal fronto-estriatal.^{7,8} Apesar disso, sua etiologia exata não é totalmente conhecida. Há influência clara de fatores genéticos, mas fatores ambientais, como complicações perinatais por exemplo, vêm sendo foco de interesse crescente.⁹⁻¹¹ Tal interesse deve-se, em parte, à possibilidade de identificação de fatores de risco potencialmente reversíveis ou evitáveis.

A classificação do TDAH em subtipos, com predomínio de sintomas de desatenção (TDAH-D), de hiperatividade/impulsividade (TDAH-HI) e combinado

(TDAH-C), decorre da complexidade dessa síndrome comportamental e é validada por inúmeros estudos.^{12,13} Os subtipos apresentam diferenças não só em relação à apresentação clínica, mas também em relação à prevalência, comorbidades e curso da doença.^{14,15}

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, portanto, caracteriza-se por forte componente genético associado a fatores de risco ambientais, ocasionando elevado impacto clínico e epidemiológico. Está associado a prejuízos significativos e persistentes em áreas específicas, como desempenho escolar e relacionamento familiar, e a elevado custo social.^{16,17} Sua persistência na adolescência aumenta o risco de fracasso acadêmico, baixa auto-estima, dificuldades de relacionamento, conflitos familiares, delinquência, tabagismo e abuso de substâncias psicoativas, entre outros.¹⁸⁻²⁰

Assim, a identificação precoce dos sintomas e dos fatores de risco ambientais pode auxiliar no tratamento do TDAH e pode, principalmente, reduzir o impacto negativo da doença na vida do indivíduo.

2 BASE CONCEITUAL

2.1 Fatores de risco ambientais e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade:

O TDAH tem um forte componente genético, fartamente demonstrado em estudos realizados com gêmeos e com crianças adotadas. Especialmente, estudos com gêmeos têm sugerido uma herdabilidade acima de 75%,²¹⁻²³ sendo ainda sua prevalência de 2 a 10 vezes maior nas famílias de crianças afetadas, comparadas com a população em geral.²⁴⁻²⁵ (para revisão, veja Faraone et al.,2005)²¹

Atualmente, a herança poligênica é a hipótese mais aceita na transmissão genética do TDAH. Acredita-se que vários genes de efeito menor interajam entre si e com o ambiente caracterizando o quadro clínico da doença, não havendo um gene principal de efeito maior. Esses genes parecem responsáveis não pelo TDAH em si, mas por alterações em processos cerebrais específicos, que levam a uma predisposição ou suscetibilidade para o desenvolvimento do transtorno, que vai depender ainda da interação entre fatores genéticos e ambientais.^{7,8,26,27} (para revisão, veja Zappitelli et al., 2001; Taylor & Rogers, 2005)^{28,29}

Assim, a parcela da variabilidade fenotípica do TDAH não explicada por fatores genéticos depende de fatores ambientais, que podem ser classificados como fatores ambientais compartilhados e não compartilhados.^{11,23,26,30-33}

Fatores ambientais compartilhados são aqueles vivenciados por vários membros de uma mesma família e sua associação com o TDAH vem sendo foco de pesquisas desde a década de setenta. O “indicador de adversidade de Rutter” teve origem nessas investigações e tem como objetivo apontar fatores de risco no ambiente familiar diretamente relacionados ao desenvolvimento de transtornos mentais na infância. De acordo com esse indicador, foram apontados como fatores de risco para transtornos mentais na infância: conflitos conjugais severos, baixo nível sócio-econômico, família numerosa, criminalidade paterna, psicopatologia materna, entre outros. A presença de psicopatologia materna, conflitos familiares e baixo nível sócio-econômico foi especificamente associada com maior prejuízo em pacientes com TDAH.³⁰ Entretanto, nem todos os autores consideram relevante essa associação.¹¹

Por sua vez, os fatores ambientais não compartilhados são aqueles experimentados por apenas um membro da mesma família, por exemplo, quando há exposição ao fumo na gestação de um dos filhos e não na dos demais. Estudos têm levantado a hipótese de que adversidades biológicas possam estar relacionadas ao desenvolvimento do TDAH, seja por via direta, ou levando à expressão de uma predisposição genética via interação gene-ambiente.^{11,22,34}

Não há uma resposta definitiva sobre a forma com que se dá a influência dos fatores ambientais sobre o TDAH. Uma das hipóteses é a de ação direta sobre o sistema dopaminérgico durante o desenvolvimento fetal. Sabe-se que as catecolaminas, em especial a dopamina e a noradrenalina, estão presentes nos circuitos neuronais envolvidos no TDAH.⁷ O sistema dopaminérgico regula funções motoras (seleção, iniciação e manutenção da atividade),³⁵ funções cognitivas e

funções relacionadas aos mecanismos de recompensa cerebrais (grau do estímulo e motivação para a ação).³⁶ Já o sistema noradrenérgico atua especialmente no córtex pré-frontal, regulando a memória de trabalho, a inibição de estímulos ambientais e a inibição comportamental, auxiliando assim na concentração.³⁷

Alterações extremas no sistema dopaminérgico podem levar a disfunções cognitivas e comportamentais, conforme demonstrado em estudos utilizando modelos animais hipodopaminérgicos³⁸ e hiperdopaminérgicos.³⁹ Nessas investigações, esse sistema tem-se mostrado particularmente vulnerável a uma série de complicações perinatais que, em geral, envolvem algum grau de hipóxia e resultam em alterações persistentes em vias mesolímbicas e mesoestriatais. Somando-se a isso, danos nesse período do desenvolvimento parecem alterar a forma com que o sistema dopaminérgico é regulado pelo estresse na vida adulta.²⁹

Um número considerável de evidências tem apontado para a influência dos fatores ambientais não compartilhados na etiologia do TDAH. Dentre os fatores de risco mais estudados estão a exposição intra-uterina a substâncias como: cigarro,⁴⁰⁻⁴⁸ álcool,^{30,48-51} maconha,⁵² cocaína,⁵³⁻⁵⁵ heroína,⁵⁶ entre outros.⁵⁷⁻⁵⁸ Além da presença de estressores psicossociais no período gestacional,⁵⁹⁻⁶¹ hipóxia,⁶² baixo peso ao nascimento,⁶³⁻⁶⁵ prematuridade,⁶⁶⁻⁶⁸ e outras complicações perinatais.²⁷

Linnert e colaboradores realizaram uma revisão sobre a associação entre estilo de vida materno durante a gestação e TDAH. Foram identificados 24 estudos sobre consumo de nicotina/tabaco, 9 sobre álcool e 1 sobre uso de cafeína na gestação, além de 5 sobre estressores psicossociais nesse período. Houve uma associação positiva entre exposição intra-uterina ao fumo e sintomas de desatenção

e hiperatividade, mas essa não foi significativa em todos os estudos. Mesmo assim, em função de limitações metodológicas, como falta de avaliação diagnóstica para TDAH e ajuste inadequado de psicopatologia familiar como confundidor, os autores concluíram que os resultados eram apenas sugestivos de associação, não conclusivos.⁷⁰

2.2 Revisão dos estudos sobre a influência do cigarro, do álcool e do baixo peso no TDAH

Apesar de toda a publicidade negativa, o uso de tabaco ocorre em aproximadamente 11,4% das gestações nos Estados Unidos,⁴⁵ 25% no Reino Unido,⁵⁸ 26% na República Tcheca,⁷¹ e 17% na Austrália.⁷² Nesse último estudo, foram avaliados os fatores sócio-demográficos relacionados ao fumo em 426.344 gestantes residentes na Austrália. Os resultados sugeriram que mães jovens, de origem indígena e que receberam acompanhamento pré-natal somente no final da gestação pertenciam ao grupo de maior risco para uso de nicotina na gestação. Por outro lado, mulheres nascidas fora da Austrália, com nível sócio-econômico mais elevado, primigestas e aquelas que tiveram acompanhamento pré-natal desde o início da gravidez apresentavam maior chance de parar de fumar durante esse período.⁷²

Há evidências epidemiológicas consistentes, provenientes de estudos longitudinais e de caso/controle, sobre a associação entre fumo materno e desfechos gestacionais adversos.^{73,74} Em humanos, a nicotina atravessa rápida e

completamente a barreira placentária, sendo que as concentrações fetais dessa substância ficam aproximadamente 15% acima dos níveis maternos. Assim, o fumo interfere no funcionamento placentário normal, reduzindo o fluxo sanguíneo uterino e levando à redução da disponibilidade de nutrientes e oxigênio para o feto. Episódios de isquemia/hipóxia e desnutrição fetal podem ser explicações para o retardo de crescimento intra-uterino (RCIU), tão freqüentemente observado em recém-nascidos de mães fumantes.⁵⁸

A nicotina parece ter ação direta sobre o SNC em desenvolvimento, ligando-se a receptores nicotínicos presentes desde cedo no cérebro fetal e provocando neurotoxicidade. Foi observado aumento significativo na quantidade dos receptores colinérgicos nas regiões do córtex pré-frontal, hipocampo, cerebelo e medula durante o segundo trimestre da gestação e período neonatal. Além disso, a exposição fetal à nicotina poderia levar a uma substituição prematura da replicação celular pela diferenciação celular, causada também pela estimulação colinérgica.^{28,74} Esses achados são coincidentes com os achados de estudos com modelos animais. Nesses um aumento na densidade de receptores nicotínicos em regiões cerebrais específicas esteve associado à hiperatividade em ratos do sexo masculino que foram expostos à nicotina no período pré-natal.⁷⁵ Também, ratos expostos à nicotina intra-útero apresentaram atraso significativo no ganho de peso no período pós-natal, atraso no desenvolvimento físico e nos reflexos sensório-motores, além de aumento na atividade motora com duração até a idade adulta.⁷⁶

A exposição ao fumo durante a gestação, tanto em seres-humanos quanto em animais, parece afetar múltiplas vias de neurotransmissores e a programação sináptica. Da mesma forma que o sistema colinérgico, os sistemas noradrenérgico e

dopaminérgico parecem tornar-se hipoativos e hiporresponsivos após a estimulação exógena pré-natal a essa substância. Redução persistente na quantidade e na atividade dos neurotransmissores poderia levar ao desenvolvimento de déficits de aprendizagem e de memória, por exemplo.⁵⁸ Assim, modificações no desenvolvimento dos sistemas colinérgicos e catecolaminérgicos seriam explicações plausíveis para o aumento da incidência de TDAH em indivíduos expostos à nicotina no período pré-natal.⁷⁴

A magnitude de efeito da ação do cigarro sobre o desenvolvimento físico e mental do recém-nascido parece pequena e de difícil aferição, em função da coexistência de um número elevado de fatores de confusão. Um dos maiores problemas encontrados na tentativa de controlar potenciais confundidores é a dificuldade em conduzir estudos prospectivos, com aferição direta da quantidade de nicotina e do momento exato da exposição na gestação.⁷³ Apesar disso, permanecem evidências sugestivas da associação dose-dependente do fumo na gestação com baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e RCIU, entre outros.^{71,74} Thapar e colaboradores, em uma amostra de gêmeos, encontraram que a exposição ao fumo na gestação contribuía com uma pequena (2%), mas significativa parcela da variância fenotípica do TDAH, possivelmente devido à influência de múltiplas variáveis, não do fumo como um fator isolado.⁴¹

A exposição pré-natal ao cigarro tem sido destacada pela literatura como potencial fator de risco isolado para o TDAH.^{10,40-44,46} Mas, o fumo na gestação parece também aumentar o risco para transtornos de externalização – em especial transtorno oposicional desafiador e transtorno de conduta^{45,48,77,78} Langley et al. observaram, em uma amostra referida para TDAH, que havia um risco aumentado

de diagnóstico comórbido de transtorno de conduta naqueles pacientes cujas mães haviam fumado durante a gestação (OR = 3,14). A associação com baixo NSE aumentou ainda em cinco vezes esse risco.⁷⁹ Em outro estudo, com uma amostra de crianças pré-escolares, o fumo na gestação foi preditor da co-ocorrência de altos níveis de agressividade física e hiperatividade.⁴⁷

O consumo de cigarro é um exemplo de fator de risco ambiental que não é independente de influências genéticas e de outros fatores. Um risco genético para comportamento antissocial na mãe, por exemplo, pode aumentar a probabilidade de consumo de cigarro na gestação e pode conferir vulnerabilidade a problemas de externalização no seu sucessor.⁸⁰ Além disso, o fumo na gestação pode estar relacionado com baixo nível sócio-econômico, prematuridade e baixo peso ao nascimento; todos fatores também relacionados ao TDAH.^{11,79}

O álcool, por sua vez, é considerado um agente teratogênico, afetando diretamente o funcionamento do SNC. A consequência mais grave de seu consumo pesado na gestação é a síndrome alcoólica fetal, caracterizada por retardo no crescimento intra-uterino, microcefalia, anormalidades faciais e alterações no SNC, que incluem retardo mental. Além de modificações persistentes no comportamento, como déficits psicossociais, hiperatividade, impulsividade e agressividade⁵⁸

O etanol é distribuído da corrente sanguínea materna para o feto, atravessando facilmente tanto a placenta, quanto a barreira hematoencefálica fetal. A exposição a essa substância em períodos de alta sinaptogênese (segundo e terceiro trimestre gestacional) pode levar à perda neuronal, alteração na migração

neural e neurodegeneração apoptótica em regiões subcorticais. Em estudos com animais, o efeito da exposição alcoólica pré-natal é dose-dependente, sendo que mesmo exposições a doses baixas podem ocasionar alterações na morfologia do corpo caloso e no funcionamento de neurotransmissores glutamatérgicos no hipocampo, afetando a neuroplasticidade hipocampal e a aprendizagem.⁸¹ Esses achados coincidem com estudos de imagem estrutural cerebral em humanos, que mostram redução de volume nos gânglios da base, em especial no núcleo caudato, no corpo caloso, no hipocampo e no cerebelo.⁸² Alterações nessas estruturas estão relacionadas com prejuízos na cognição, função executiva, problemas de aprendizagem e déficits na velocidade de processamento da informação.⁵⁸

Também tem sido sugerido que o uso materno de álcool na gestação aumentaria o risco para o desenvolvimento de TDAH.³¹ Em um estudo de caso/controle, Mick et al. observaram que crianças e adolescentes com TDAH tinham 2,5 vezes maior chance de terem sido expostas ao álcool no período pré-natal do que controles sem a doença.¹⁰ Em outro estudo, comportamento disruptivo e agressividade foram observados em crianças de 6-7 anos expostas, na gestação, a doses baixas de álcool, como uma dose de álcool por semana (equivalente a 50ml de bebida destilada por semana, ou 2,5 unidades de álcool/semana ou 25 gramas de álcool/semana).⁸³

Por outro lado, não foi encontrada associação entre exposição ao álcool no período gestacional e TDAH em um estudo longitudinal com crianças e adolescentes com história familiar de alcoolismo. Na verdade, os achados dessa investigação sugeriram que história familiar de dependência alcoólica, e não exposição ao álcool na gestação, estava associada ao diagnóstico de TDAH.⁴⁸

Também em revisão recente, Linnet et al. concluíram que os resultados dos estudos sobre a associação entre exposição ao álcool na gestação e TDAH eram inconsistentes. Segundo os autores, os resultados controversos poderiam ser atribuídos à diversidade na forma de avaliação da quantidade de álcool ingerida pelas mães.⁷⁰

O baixo peso ao nascimento também tem sido bastante citado como possível fator de risco para o TDAH. Em geral, os estudos têm utilizado a classificação de baixo peso (<2500g),^{45,84,85} muito baixo peso (<1500g),^{63,64,86} ou extremo baixo peso (<1000g).⁶⁸

Acredita-se que o baixo peso ao nascimento possa predispor a danos cerebrais difusos e inespecíficos e alterações na expressão genética, causados por mecanismos como isquemia/hipóxia. A privação de oxigênio para o cérebro fetal, pode levar, como consequência, à redução no quociente de inteligência (QI), atrasos motores e de aprendizagem, além de desatenção/hiperatividade. Em relação especificamente ao TDAH, o baixo peso pode resultar em alteração no desenvolvimento normal do circuito septo-hipocampal cerebral e suas conexões para o córtex frontal, dificultando a modulação de resposta aos estímulos.^{22,85}

Em uma coorte que acompanhou recém-nascidos com baixo peso até a adolescência, peso ao nascimento abaixo de 2500g foi preditor de TDAH, mas não teve relação com transtorno oposicional desafiador (TOD) e transtorno de conduta (TC). Por outro lado, nesse mesmo estudo o fumo na gestação foi preditor de TOD e TC, mas sua associação com o TDAH não foi significativa após controle estatístico

de variáveis de confusão, como nível educacional materno e história materna de abuso de substâncias.⁴⁵

Os estudos com pares de gêmeos, por sua vez, têm demonstrado um aumento apenas modesto no risco para sintomas de TDAH no gemelar com menor peso ao nascimento³² Por outro lado, sabe-se que quanto maior a discordância de peso entre os gemelares, maior o risco de morte intrauterina e morte neonatal relacionada a malformações congênitas.⁸⁷ Assim, mesmo com a possibilidade de reduzir a interferência de potenciais variáveis de confusão, na medida em que elas são compartilhadas por ambos os indivíduos investigados, uma das limitações dos estudos com gêmeos é exatamente o número maior de complicações obstétricas encontrado nessa população, que pode também aumentar o risco para interações gene-ambiente.⁴⁴

2.3 Complicações perinatais (pré, peri e pós-natais) e TDAH

Still teria proposto, em 1902, que a predisposição para o desenvolvimento de problemas comportamentais na infância seria herdada, para alguns indivíduos, e seria resultado de estressores nos períodos pré e pós-natal para outros.⁸⁸ Em 1956, Pasamanick e outros autores levantaram a hipótese de que danos cerebrais nos períodos pré e perinatais poderiam ser suficientes para o desenvolvimento de alterações comportamentais na infância.⁸⁹

A adaptação fetal a um ambiente intra-uterino desfavorável parece aumentar a suscetibilidade para doenças crônicas e transtornos mentais na vida adulta.^{29,90,91} Acredita-se que a vulnerabilidade do sistema nervoso central (SNC) a danos externos se estenda do período fetal até o neonatal e a infância.⁹⁰ Dessa forma, os danos ao SNC em desenvolvimento não resultariam em malformações fetais, mas sim em anormalidades funcionais que só seriam observáveis ao longo da vida.⁵⁸

O interesse na investigação de complicações perinatais como possíveis fatores de risco para os transtornos mentais é antigo e os primeiros estudos foram realizados com amostras de pacientes esquizofrênicos.

Mirdal et al. avaliaram o número e a gravidade das complicações perinatais apresentadas por mães esquizofrênicas, comparadas com controles sem a doença. Os dados obstétricos foram obtidos em prontuários e pontuados de acordo com sua severidade. A hipótese inicial dos autores, de que seriam encontradas taxas maiores de complicações na gestação e parto de mulheres com esquizofrenia, não foi confirmada. Entretanto, a partir desse estudo foi estruturada uma das primeiras escalas de complicações obstétricas, que gerava três escores diferentes: 1) número total de complicações; 2) severidade de cada fator (pontuação de 0 até 4); e 3) número de complicações x severidade.⁹²

Investigações posteriores utilizaram como instrumento de aferição das CPPs a escala de Mirdal e outros questionários similares ou baseados nela, em grande parte das vezes encontrando associação entre complicações obstétricas e esquizofrenia.⁹³⁻⁹⁷ Contudo, a utilização de escalas diversas para a aferição das variáveis perinatais parece ter afetado os achados de alguns dos estudos, levando a

resultados divergentes.^{98,99} Com o objetivo de esclarecer tais controvérsias, uma metanálise reuniu os principais estudos dessa época, corroborando a idéia de que a presença de tais complicações perinatais aumentava o risco para esquizofrenia. (OR: 2,0 e IC: 1,6-2,4).¹⁰⁰

Torna-se relevante revisar estudos mais antigos, relacionando complicações perinatais e esquizofrenia, pois a partir deles surgiram teorias interessantes que podem ser adotadas para o TDAH.

Uma forma interessante de classificação dos fatores de risco que ocorrem nas fases mais precoces do desenvolvimento, que facilita sua compreensão, é a seguinte: 1) fatores de risco pré-natais (complicações ocorridas durante o período gestacional, como problemas de saúde materna e consumo de substâncias psicoativas ou medicações); 2) fatores perinatais (complicações obstétricas ou relacionadas ao parto); 3) fatores de risco pós-natais (complicações ocorridas logo após o parto até a alta hospitalar, como baixo peso e prematuridade).

Essa classificação foi utilizada por Allen e colaboradores, num estudo onde foi avaliada a influência de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais no risco de desenvolvimento de psicopatologia na infância e adolescência. Nesse estudo, problemas de saúde maternos na gestação e hipóxia aguda no parto foram preditores de risco somente para transtornos disruptivos, incluindo TDAH.⁹⁷

A maior parte dos estudos de caso-controle indica que complicações ocorridas na gestação, no parto e no período pós-natal imediato (CPPs) são mais freqüentemente encontradas em crianças com diagnóstico de TDAH, do que em

controles sem a doença.^{9,60,97,101} Muito embora alguns autores não tenham encontrado essa associação positiva.^{102,103}

Em um estudo longitudinal com pares de gêmeos com problemas de atenção ou diagnóstico de TDAH, Lehn e colaboradores identificaram menor peso ao nascimento e atraso no desenvolvimento físico e motor nos gêmeos afetados, quando comparados com seus irmãos sem a doença.³³ Além disso, foram encontradas, através de exames de ressonância magnética (RNM), diferentes anormalidades estruturais no cérebro dos pares de gêmeos monozigóticos (MZ) concordantes para o diagnóstico de TDAH, comparados com os pares MZ discordantes para esse diagnóstico. Os pares com diagnóstico de TDAH apresentavam uma perda de volume em regiões órbito-frontais e comprometimento no corpo caloso posterior, provavelmente refletindo o componente genético do TDAH. Já o indivíduo afetado, nos pares MZ discordantes, exibia redução no volume do córtex pré-frontal dorsolateral inferior direito, possivelmente resultante do componente ambiental associado à doença, segundo os autores.¹⁰⁴

O interesse na identificação de complicações perinatais é reflexo, em parte, da possibilidade de avaliar fatores de risco biológicos independentes, que não estão sujeitos a um comportamento. O fumo na gestação, por sua vez, depende de uma conduta ativa da mãe, que pode ser decorrente de fatores psicossociais ou de psicopatologia materna, por exemplo. Já, complicações como prematuridade e hipóxia, podem ter um efeito biológico direto no desenvolvimento cerebral do indivíduo, independentemente de fatores genéticos e/ou comportamentais.^{29,105}

A influência dos fatores ambientais na etiologia do TDAH e de outros transtornos mentais tem que ser valorizada e vista sob a ótica da interação gene-ambiente. Sob esse prisma, muitos genes podem agir modificando a resposta do indivíduo frente a influências ambientais específicas. Assim, um fator de risco fraco para o desenvolvimento de uma patologia na população, pode ser muito significativo para o mesmo desfecho em um subgrupo vulnerável.^{22,29,106}

Segundo Rutter et al., as interações gene-ambiente ocorrem quando o efeito do ambiente é diferente para diferentes genótipos e quando a expressão em um fenótipo é diferente em diferentes ambientes.²⁷

Apesar de amplamente discutido, não existe consenso na literatura sobre o papel das complicações perinatais como fator de risco para o TDAH. As limitações metodológicas e a diversidade de fatores envolvidos na etiologia de patologias tão complexas quanto o TDAH são algumas das explicações para os achados controversos. Diminuir a heterogeneidade fenotípica desse transtorno, através da investigação de fatores ambientais em amostras com subtipos específicos de TDAH, pode auxiliar na interpretação dos resultados.

2.4 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Subtipos

Acredita-se atualmente que transtornos complexos, como o TDAH, sejam decorrentes da interação de múltiplos fatores de risco. Assim, a soma de fatores etiológicos genéticos e ambientais contribuiria para a heterogeneidade da apresentação fenomenológica do transtorno.¹⁰⁷

Os critérios diagnósticos adotados pelo DSM-IV decorreram de estudos sugerindo a existência de duas dimensões de sintomas (desatenção e hiperatividade/impulsividade), que explicariam a variabilidade da apresentação clínica do TDAH. Com base nessas duas dimensões, foi proposta a classificação em três subtipos de TDAH, conforme o predomínio de sintomas em apenas uma das áreas (TDAH-D e TDAH-HI) ou em ambas (TDAH-C). No entanto, a validade dos métodos classificatórios atuais (DSM-IV) na identificação de fenótipos específicos de TDAH para estudos genéticos segue sujeita a debate.¹⁰⁸ Paralela a essa discussão, alguns autores questionam se os subtipos seriam variações de uma mesma síndrome (TDAH) diferindo somente quanto à apresentação clínica,¹² ou se seriam patologias distintas, com etiologias diversas.¹⁰⁹

Em estudos com gêmeos monozigóticos (MZ), a concordância do subtipo de TDAH entre os pares pode chegar a mais de 75%, enquanto entre gêmeos dizigóticos (DZ) a concordância parece ser significativa somente entre pares com o subtipo desatento.¹¹⁰ A ocorrência de agregação familiar do mesmo subtipo de TDAH também tem sido sugerida em estudos com famílias, onde foi observado um padrão de transmissão dos subtipos através de gerações numa mesma família. Entretanto, esses achados só foram significativos entre familiares de portadores de TDAH-D e TDAH-C, não entre os familiares de pacientes com o subtipo hiperativo/impulsivo.^{111,112}

Na busca de maior número de evidências científicas, pesquisadores têm-se apoiado em estudos de imagem estrutural cerebral e de anatomia funcional, que vêm demonstrando anormalidades nas regiões do córtex pré-frontal, gânglios da base e cerebelo nos pacientes com TDAH.⁷ Essas regiões correspondem a

alterações nas funções executivas e no sistema de recompensa, apontados nos estudos neuropsicológicos como relevantes nesse transtorno.¹¹³ Porém, ainda resta esclarecer se as alterações neuropsicológicas apresentadas por pacientes com TDAH são ou não distintas entre os portadores de diferentes subtipos.

A função executiva é definida como a capacidade de gerar um comportamento voluntário, ativamente controlado e determinado pelo indivíduo. Assim, para muitos autores, déficits nos circuitos fronto-estriatais que regem as funções executivas explicariam sintomas como impulsividade e desatenção, sugestivos de falhas no controle do comportamento voluntário (modelo cognitivo).^{83,113} Para outros autores, entretanto, o TDAH decorreria da redução na capacidade do indivíduo em avaliar uma situação atual em relação a uma recompensa futura (modelo motivacional).¹¹⁴ De qualquer forma, independente do modelo teórico utilizado, a falha na capacidade de modulação do comportamento não parece determinar o transtorno em si, em virtude de seu tamanho de efeito moderado e da heterogeneidade neuropsicológica do TDAH.¹¹⁵ Nigg et al. concluíram que nenhum déficit neuropsicológico é suficiente para causar o TDAH, porém alterações em áreas específicas, como atenção/vigilância, controle cognitivo (em especial, memória de trabalho e supressão de resposta) e motivação (especialmente reforço positivo), podem ser identificadas entre os casos.¹¹⁶ Assim, crianças e adolescentes com TDAH, quando comparados com controles sem o transtorno, costumam exibir pior performance em testes que avaliam função executiva, vigilância e percepção de tempo, mantendo desempenho adequado em testes verbais e espaciais, por exemplo.⁸³

Alguns estudos apontam para alterações neuropsicológicas diversas, sugerindo que indivíduos com os subtipos combinado e desatento apresentariam maior comprometimento na função inibitória, nas funções de vigilância e planejamento, e de processamento da fala. Enquanto indivíduos com TDAH do subtipo hiperativo não exibiriam déficits cognitivos significativos.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Além disso, a severidade dos sintomas de desatenção foi considerada preditora de dificuldades de coordenação motora, em especial na motricidade fina em meninos com TDAH-D.¹²⁰ Por outro lado, alguns estudos não encontraram diferenças significativas na performance neuropsicológica entre os subtipos de TDAH.^{121,122}

Pesquisas na área da neurofisiologia também vêm demonstrando discrepâncias no traçado eletroencefalográfico de crianças com subtipos distintos de TDAH. Clarke e colaboradores utilizaram medidas eletrofisiológicas para diferenciar o componente hiperativo/impulsivo do componente de desatenção em um grupo de crianças com TDAH-C, TDAH-D e controles sem o transtorno. A partir dos resultados dessa investigação, os autores relacionaram o TDAH a um atraso maturacional do SNC, sugerindo que o componente de hiperatividade/impulsividade acompanharia o desenvolvimento da criança, ocasionando menor prejuízo com o tempo. Por outro lado, haveria manutenção do componente de desatenção que, independente do amadurecimento do paciente, continuaria a causar comprometimento significativo.¹²³

Inúmeras investigações sugerem ainda diferenças clínicas significativas entre os subtipos de TDAH.^{113,118,122} Enquanto o TDAH-C é o tipo mais comumente encontrado em amostras clínicas, o subtipo com predomínio de desatenção (TDAH-D) parece ser o mais prevalente em amostras populacionais. Revisão recente

utilizando esse tipo de amostra demonstrou uma prevalência de 45% para o subtipo desatento, seguido pelo tipo combinado (34%) e pelo hiperativo (21%).¹⁵

Evidências indicam que os transtornos de internalização (ansiedade e depressão) são mais freqüentes em crianças e adolescentes com TDAH-D e TDAH-C, comparados com portadores de TDAH-HI. Assim como, pacientes com esses dois subtipos apresentariam mais problemas acadêmicos do que crianças com TDAH-HI e controles não afetados.^{14,124,125} Já comorbidades, como transtorno do humor bipolar e transtorno de tique, seriam encontradas com maior freqüência em pacientes com TDAH-C.¹²⁶

O maior consumo de cigarros entre adolescentes com diagnóstico de TDAH, comparados com adolescentes sem esse diagnóstico, também é um achado bem documentado na literatura.^{127,128} Jovens com sintomas clinicamente significativos de desatenção, em especial, parecem utilizar mais nicotina.¹²⁹ O uso de outras substâncias ilícitas, por outro lado, tende a ser mais precoce entre portadores de TDAH associado com transtorno de conduta, principalmente nos indivíduos com TDAH-C e TDAH-HI, do que em jovens sem essas patologias.^{130,131}

A redução da heterogeneidade fenotípica, através da utilização de um grupo mais homogêneo de pacientes, parece uma estratégia interessante e fundamental na investigação do papel de fatores de risco genéticos e ambientais no TDAH. Apesar de extensa literatura documentando diferenças significativas entre os subtipos com o transtorno, há poucos estudos dedicados à investigação da influência de complicações pré-, peri e pós-natais sobre o TDAH de um subtipo específico. Em investigação recente sobre o papel da exposição à nicotina na

gestação como fator de risco ambiental para o TDAH-D, Schmitz et al. encontraram associação positiva entre fumo e desatenção.⁴³ Já Langley et al., utilizando uma amostra clínica de pacientes com TDAH e comportamento antissocial associados, observaram que fumo materno na gestação e nível sócio-econômico (NSE) eram preditores independentes de severidade dos sintomas de hiperatividade/impulsividade e de transtorno de conduta. Por outro lado, os indicadores de risco ambientais estudados (baixo peso ao nascimento, exposição ao cigarro na gestação e NSE) não foram preditores do número total de sintomas de desatenção numa amostra com apenas 19 pacientes com TDAH-D.⁷⁹

A investigação mais detalhada do papel dos fatores de risco perinatais (ocorridos na gestação, parto e período pós-natal imediato) sobre a população específica de crianças desatentas faz-se necessária, não só em virtude da escassez de estudos nessa área, mas principalmente por sua relevância clínica e econômica. Afinal, o TDAH-D representa um subgrupo com prevalência elevada na infância (cerca de 50% em amostras populacionais), com prejuízo significativo e persistente em cerca de 30 a 85% dos casos até a adolescência e vida adulta.^{132,133} Além disso, muitas complicações perinatais são potencialmente evitáveis e a identificação de sua influência sobre o TDAH poderia, por exemplo, auxiliar na estruturação de políticas públicas em saúde mental, voltadas para a prevenção desses fatores de risco.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. World Health Organization. *International Classification of Diseases, 10th rev (ICD-10)*. Geneva: World Health Organization; 1990.
3. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 2004;292(5):619-23.
4. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA 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;38(6):716-22.
5. Faraone SV, Seargent J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2(2):104-13.
6. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder: a systematic review and meta-regression analyses. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6):942-8.
7. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 41:617-28.

8. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
9. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997;41:65-75.
10. Mick E, Biederman J, Faraone SV et al. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(4):378-85.
11. Amor LB, Grizenko N, Schwartz G et al. Perinatal complications in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Rev Psychiatr Neurosci* 2005;30:120-126.
12. Faraone SV, Biederman J, Friedman D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: a family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:300-7.
13. Graetz BW, Sawyer MG, Hazell PI, Arney F, Baghurst P. Validity of DSM-IV ADHD subtypes in a nationally representative sample of Australian children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1410-7.
14. Gomez R, Harvey J, Quick C, Sharer I, Harris G. DSM-IV ADHD: confirmatory factor models, prevalence, and gender and age differences based on parent and teacher ratings of Australian primary school children. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:265-74.

15. Woo BSC, Rey JM. The validity of the DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:344-53.
16. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114(5):e541-7.
17. Leibson CL, Kantusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brian PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2001;285(1):60-6.
18. Manuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, La Padula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(7):565-76.
19. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-79.
20. Biederman J, Monuteaux MC, Seidman L, Valera E, Doyle AE, Faraone SV. Impact of executive function deficits and ADHD on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:757-66.
21. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.

22. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:226-61.
23. Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM et al. Genetics and developmental psychopathology: 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38(8):965-80.
24. Faraone SV, Biederman J, Milberger S. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biol Psychiatry* 1994;35:398-402.
25. Hechtman L. Families of children with attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1996;41(6):350-60.
26. Goodman R, Stevenson J. A study of hyperactivity – II. The etiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:691-709.
27. Rutter M, Dunn J, Plomin R et al. Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 1997;9(2):335-64.
28. Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N. Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46:542-8.
29. Taylor E, Rogers JW. Practitioner review: early adversity and developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46(5):451-67.

30. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux M. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002;159:1556-62.
31. Knopik VS, Sparrow EP, Madden PAF et al. Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med* 2005;35:625-35.
32. Hultman CM, Torrång A, Tuvblad C, Cnattingius S, Larsson JO, Lichtenstein P. Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective swedish twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(3):370-7.
33. Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Heutink P, VanBeijsterveldt TCEM, Boomsma DI. Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(1):83-91.
34. Langley K, Turic D, Rice F et al. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 2008;147(1):49-53.
35. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998;28(3):309-69.
36. Arnsten AFT, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005;57:1377-84.

37. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46(9):1234-42.
38. Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 2001;292(5526):2499-501.
39. Viggiano D, Grammatikopoulos G, Sadile AG. A morphometric evidence for a hyperfunctioning mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 2002;130(1-2):181-9.
40. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1996;153:1138-42.
41. Thapar A, Fowler T, Rice F et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160:1985-9.
42. Linnet KM, Wisborg K, Obel C et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005;116:462-7.
43. Schmitz M, Denardin D, Silva TL et al. Smoking during pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(11):1338-45.

44. Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psych* 2007;61(12):1320-8.
45. Nigg JT, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(3):362-9.
46. Vuijk P, Van Lier PAC, Huizink AC, Verhulst FC, Crijnen AAM. Prenatal smoking predicts non-responsiveness to an intervention targeting attention-deficit/hyperactivity symptoms in elementary schoolchildren. *J Child Psychol* 2006;47(9):891-901.
47. Huijbregts SCJ, Séguin JR, Zoccolillo M, Boivin M, Tremblay RE. Associations of maternal prenatal smoking with early childhood physical aggression, hyperactivity-impulsivity and their co-occurrence. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35:203-15.
48. Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000;9:661-6.
49. Hill SY, Muddasani S, Prasad K et al. Cerebellar volume in offspring from multiplex alcohol dependence families. *Biol Psychiatry* 2006;61:41-7.
50. Knopik VS, Heath AC, Jacob T et al. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psych Med* 2006; 36:1461-71.

51. O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W. Prenatal alcohol exposure and attention, learning and intellectual ability at 14 years: a prospective longitudinal study. *Early Hum Dev* 2007;83(2):115-23.
52. Goldsmith L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:325-36.
53. Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Accornero VH, Fried PA. Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:545-59.
54. Behnke M, Eyster FD, Warner TD, Garvan CW, Hou W, Wobie K. Outcome from a prospective, longitudinal study of prenatal cocaine use: preschool development at 3 years of age. *J Pediatr Psychol* 2006;31(1):41-9.
55. Linares TJ, Linger LT, Kirchner HL et al. Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *J Pediatr Psychol* 2006;31(1):85-97.
56. Ornoy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. *Toxicol Lett* 2003;140-141:171-81.
57. Chilcoat HD, Breslau N. Pathways from ADHD to early drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1347-54.
58. Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(1):24-41.

59. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chicz-Demet A, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(6):737-46.
60. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC et al. Environmental influences that affect attention deficit /hyperactivity disorder. Study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;5:337-46.
61. Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joobar R. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. *Rev Psychiatr Neurosc* 2008;33(1):10-6.
62. Bass JL, Corwin M, Gozal K et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics* 2004;114(3):805-16.
63. Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk AM. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:445-50.
64. Indredavik MS, Skranes JS, Vik T et al. Low-birth-weight adolescents: psychiatric symptoms and cerebral MRI abnormalities. *Pediatr Neurol* 2005;33(4):259-66.
65. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birthweight and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006;91(8):655-60.

66. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. *JAMA* 2002;288(6):728-38.
67. Watts JL, Saigal S. Outcome of extreme prematurity: as information increases so do the dilemmas. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91:221-5.
68. Shum D, Neulinger K, O'Callaghan M, Mohay H. Attentional problems in children born very preterm or with extremely low birth weight at 7-9 years. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23(1):103-12.
69. Sato M, Aotani H, Hattori R, Funato M. Behavioral outcome including attention deficit hyperactivity disorder and minor neurological signs in perinatal high-risk newborns at 4-6 years of age with relation to risk factors. *Pediatr Int* 2004;46:346-52.
70. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028-40.
71. Dejmek J, Solansky I, Podrazilová K, Srám J. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2002;110(6):601-6.
72. Mohsin M, Bauman AE. Socio-demographic factors associated with smoking and smoking cessation among 426,344 pregnant women in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 2005;5:138.

73. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics* 1992; 90:342-9.
74. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(6):630-41.
75. Tizabi Y, Popke EJ, Rahman M, Nespor SM, Grunberg NE. Hyperactivity induced by prenatal nicotine exposure is associated with an increase in cortical nicotinic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58:141-6.
76. Ajarem JS, Ahmad M. Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;59:313-8.
77. Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:215-9.
78. Maughan B, Taylor C, Taylor A, Butler N, Bynner J. Pregnancy smoking and childhood conduct problems: a causal association. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(8):1021-8.
79. Langley K, Holmans PA, van den Bre MBM, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of attention-deficit/hyperactivity disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 2007;7:26.

80. D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Waldman ID et al. Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems: An exploration of genetic and environmental confounds. *Dev Psychopathol* 2008;20:139-64.
81. Savage DD, Becher M, de la Torre A, Sutherland RJ. Dose-dependent effects of prenatal ethanol exposure on synaptic plasticity and learning in mature offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1752-8.
82. Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst A, Riley EP, Mattson SN, Jernigan TL. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:148-54.
83. Sood B, Delaney-Black V, Covington C et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years. I. Dose-response effect. *Pediatrics* 2001;108:2e-34.
84. Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 2000;47:1005-11.
85. Martel MM, Lucia VC, Nigg JT, Breslau N. Sex differences in the pathway from low birth weight to inattention/hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35(1): 87-96.
86. Potgieter S, Vervisch J, Lagae L. Event related potentials during attention tasks in VLBW children with and without attention deficit disorder. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1841-9.

87. Demissie K, Ananth CV, Martin J, Hanley ML, McDorman MF, Rhoads GG. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstr Gynecol* 2002;100(3):475-9.
88. Barkley RA. Behavioural inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
89. Pasamanick B, Rogers ME, Lilienfeld AM. Pregnancy experience and the development of behavior disorders in children. *Am J Psychiatry* 1956;112(8):613-8.
90. Jones Pb, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):355-64.
91. Boksa P, El-Khodor BF. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:91-101.
92. Mirdal GKM, Mednick SA, Schulsinger F, Fuchs F. Perinatal complications in children of schizophrenic mothers. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50:553-68.
93. Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, Schulsinger H, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 1982;140:416-20.

94. Cantor-Graae E, McNeil T, Sjöström K, Nordström LG, Rosenlund T. Maternal demographic correlates of increased history of obstetric complications in schizophrenia. *J Psychiat Res* 1997;31(3):347-57.
95. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Tramer S. Pre- and perinatal complications and risk for bipolar disorder: a retrospective study. *J Affect Disord* 1998;50:117-24.
96. McNeil T, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:166-78.
97. Allen NB, Lewinsohn PM, Seeley JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathology* 1998;10:513-29.
98. McNeil T, Cantor-Graae E, Nordström LG, Rosenlund T. Does choice of scale for scoring obstetric complications influence their relationship to other etiological risk factors in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 1997;185(1):27-31.
99. Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia: effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry* 2001;179(11):409-14.
100. Gedds JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167(6):786-93.

101. Chandola CA, Robling MR, Peters TJ, Melville-Thomas G, McGuffin P. Pre- and perinatal factors and the risk of subsequent referral for hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33(6):1077-90.
102. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* 1990;58(6):775-89.
103. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2004;79(9):1124-31.
104. Van't Ent D, Lehn H, Derks EM et al. A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain. *Neuroimage* 2007;35:1004-20.
105. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003;143:104-10.
106. Caspi A, Sugden K, Moffitt T et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-9.
107. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007;17:39-59.

108. Stevenson J, Asherson P, Hay D et al. Characterizing the ADHD phenotype for genetic studies. *Dev Sci* 2005;8(2):115-21.
109. Milich R, Balentine AC, Lynam DR. ADHD combined type and ADHD predominately inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clin Psychol Sci Prac* 2001;8:463-88.
110. Todd RD, Rasmussen ER, Neuman RJ et al. Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent female twins. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1891-8.
111. Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Familial clustering of latent class and DSM-IV defined attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:589-98.
112. Stawicki JA, Nigg JT, von Eye A. Family psychiatric history evidence on the nosological relations of DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes: new data and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:935-45.
113. O'Driscoll GA, Dépatie L, Holahan ALV et al. Executive functions and methylphenidate response in subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1452-60.
114. Sonuga-Barke EJS. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 2005;57:1231-8.

115. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1336-46.
116. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1224-30.
117. Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S, Powell L, Carroll A. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;14:801-5.
118. Schmitz M, Cadore L, Paczko M et al. Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD subtypes: an exploratory study with untreated adolescents. *Can J Psychiatry* 2002;47:863-9.
119. Nigg JT, Blaskey L, Huang-Pollock, Rappley MD. Neuropsychological executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:59-66.
120. Pitcher TM, Piek JP, Hay DA. Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:525-35.
121. Chhabildas N, Pennington BF, Willcutt EG. A comparison of the neuropsychological profiles of the DSM-IV subtypes of ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2001;29:529-40.

122. Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:147-57.
123. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Age and sex differences in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2001;112:815-26.
124. Wolraich M, Hannah J, Pinnock T, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:319-24.
125. Gadow KD, Nolan EE, Litcher L et al. Comparison of attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes in Ukrainian schoolchildren. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1520-7.
126. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russel RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:185-93.
127. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:37-44.
128. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998;31:533-44.

129. Tercyak KP, Lerman C, Audrain J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms with levels of cigarette smoking in a community sample of adolescents. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;41:799-805.
130. Molina BSG, Smith BH, Pelham WE. Interactive effects of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder on early adolescent substance use. *Psychol Addict Behav* 1999;13:348-58.
131. Flory K, Milich R, Lynam D, Leukefeld C, Clayton R. Relation between childhood disruptive behaviour disorders and substance use and dependence symptoms in young adulthood: individuals with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder are uniquely at risk. *Psychol Addict Behav* 2003;17:151-8.
132. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-8.
133. Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Attention Dis* 1997;2:159-66.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Avaliar a associação entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com predomínio de desatenção e o número de complicações apresentadas pela mãe nos períodos pré-, peri e pós-natais.

4.2 Objetivo Secundário:

Avaliar a associação entre o desfecho (TDAH-D) e cada uma das complicações pré-natais, perinatais e pós-natais separadamente (idade materna na gestação, paridade, abortos prévios, sangramento vaginal, incompatibilidade Rh, problemas de saúde maternos na gestação, uso de medicações, uso de álcool ou outras drogas na gestação, tipo de parto, apresentação fetal, anestesia no parto, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, anormalidades placentárias, baixo peso ao nascimento, prematuridade, icterícia neonatal, circular de cordão, complicações agudas pós-parto).

5 PROTEÇÃO DOS DIREITOS HUMANOS

Um médico pesquisador explicou, aos pais ou responsáveis e aos pacientes, os objetivos e o funcionamento do presente estudo, assegurando ainda que a não participação não resultaria em prejuízo à continuidade do tratamento.

Todos os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento pós-informação (ANEXO 4), previamente à avaliação das crianças e adolescentes, sendo que esses também deram seu consentimento verbal para a participação no estudo. Ou, no caso da coleta de dados por telefone, foi obtido consentimento verbal da mãe previamente à realização da entrevista (ANEXO 5).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como adendo a uma linha de pesquisa intitulada “Fatores Etiológicos Ambientais no TDAH com Predomínio de Desatenção”, sob o protocolo de número 01-162.

6 ARTIGO

ASSOCIATION BETWEEN PERINATAL COMPLICATIONS AND ATTENTION-DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER-INATTENTIVE TYPE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Carla Ruffoni Ketzer, Carolina Gallois, Ana Luiza Martinez,
Luis Augusto Rohde, Marcelo Schmitz

ABSTRACT

Background: Several studies have suggested that environmental components might act as risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) modulating genetic liability for the disorder. However, the impact of environmental factors in specific ADHD types was not previously assessed. The objective of the present study is to investigate the association between ADHD, predominantly inattentive type (ADHD-I) and environmental factors (pre-, peri-, and early postnatal complications).

Method: In a case-control design, we assessed a sample of 124 children and adolescents with ADHD-I and 124 non-ADHD controls (6-17 years old) from both a non-referred (n = 200) and a clinical sample (n = 48). Cases and controls, matched by gender and age, were systematically evaluated through structured diagnostic interviews. Prenatal, delivery and early postnatal complications (PDPC), as well as potential confounders were evaluated by direct interview with biological mothers.

Results: Conditional logistic regression analysis showed that children and adolescents whose mothers presented more PDPC had a significant higher risk for ADHD-I ($p = .005$; OR= 1.25; CI_{95%}: 1.1 – 1.5).

Conclusions: In a case-control study, we expanded to ADHD-I previous findings suggesting the association between perinatal factors and broadly defined ADHD. Due to the preventable nature of some of these PDPC, our results have clear impact in public mental health policies.

Excluído:

Key Words: attention-deficit hyperactivity disorder - predominantly inattentive type, pregnancy, delivery/labour complications, environmental factors, prenatal factors, perinatal complications.

This work was partially supported by research grants from: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) (Grant 307780/2004-0) Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX, Brazil), Hospital de Clínicas de Porto Alegre and an unrestricted Grant from Eli-Lilly.

AUTHORS AFFILIATION: ADHD Outpatient Clinic, Child and Adolescent Psychiatry Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

CORRESPONDENCE TO: Dr Marcelo Schmitz, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003. E-mail: mschmitz@orion.ufrgs.br

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The ADHD outpatient program receives research support from the following pharmaceutical companies: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis. Dr. Rohde is on the speakers' bureau or is a consultant for the same companies. Dr. Schmitz is on speakers' bureau of Novartis and Janssen.

This paper was submitted to the Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (JAACAP)

INTRODUCTION

Although the etiology of ADHD remains unclear, studies have suggested the role of a complex interaction of multiple genes of small or moderate effect and environmental factors.¹⁻³ Results from twin and adoption studies have shown that ADHD heritability is high, accounting for above 75% of the phenotypic heterogeneity of the disorder.⁴⁻⁷ It is important to notice that a high heritability means that genetic factors account for much of the variation in the susceptibility to show a particular characteristic in a specific population at a certain point in time. So, if genetic or environmental conditions change, a modification in the heritability will be expected.⁵ Therefore, environmental factors such as PDPC complications may increase the risk of ADHD or contribute to its expression.⁸⁻¹¹

A large body of literature documents the association of complications in pregnancy, delivery, and early neonatal period with an increased risk of neurological and psychiatric disorders in childhood and adult life.¹²⁻¹⁴ The central nervous system (CNS) is vulnerable to different injuries throughout fetal, neonatal and infancy periods. Most frequently, injuries to the developing CNS do not result in malformations but rather in functional abnormalities detectable only latter in life (see Huizink & Mulder, 2006, for a review).¹⁵

Case-control studies indicate that pregnancy, labour/delivery and early neonatal complications are more frequent environmental factors in children diagnosed with ADHD compared with non-affected controls.^{11,16,17} Milberger et al. (1997) evaluated the role of pregnancy, delivery, and infancy complications (PDIC) in boys with ADHD (n=140) compared with normal controls (n=120) and with their first-

degree biologic relatives. A positive association between ADHD and PDIC was found in this study. Specific complications reflecting chronic exposure - such as family problems, maternal bleeding and/or smoking, and illicit drug use during pregnancy - accounted for this result.¹⁷ On the other hand, some studies did not find significant differences in the occurrence of perinatal complications comparing ADHD cases and non-affected controls.^{18,19}

Methodological limitations in studies may explain part of the contradictory findings. Limitations such as different diagnostic criteria to identify affected subjects; use of different instruments to measure PDPC; insufficient adjustment for confounding factors including assessment of familial ADHD, and assessment of samples with extreme phenotypic heterogeneity are some examples.

Reducing phenotypic heterogeneity through the assessment of a more homogeneous group of patients might be an interesting strategy for studies assessing the role of either genetic or environmental risk factors in ADHD. Several investigations suggest significant clinical differences among ADHD types.²⁰⁻²² While the combined type (ADHD-C) is the most common subtype of ADHD in clinical referred samples, the inattentive type (ADHD-I) seems to be more prevalent in population based samples. A recent review showed that the predominantly inattentive type was the most common ADHD type (45%), followed by ADHD-C (34%) and ADHD-HI (21%) in non-referred samples.²³ Despite this extensive body of literature documenting differences among ADHD types, we could not find many studies addressing the role of perinatal complications on specific ADHD subtypes.^{24,25} For instance, Langley et al., in a clinical sample of children with ADHD and associated antisocial behavior, observed that maternal smoking during

pregnancy and social class independently predict severity of hyperactive-impulsive symptoms and conduct disorder. Conversely, the indicators of environmental risk studied (low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class) did not predict total number of inattentive symptoms. One limitation of this study was the modest number of individuals with DSM-IV ADHD predominantly inattentive type - 19 subjects.²⁵

Since we are not aware of previous studies investigating perinatal risk factors in this specific and highly prevalent population of inattentive children, the objective of the present study was to examine the role of PDPC in ADHD-I, comparing a sample of affected children and adolescents with a sample of unaffected controls. Our hypothesis is that a higher prevalence of complications during pregnancy, delivery, and immediate postnatal period would be found in mothers of patients with ADHD-I.

METHOD

Subjects

The sample for this study was derived from two different sources: a) a population-based case-control study²⁶; b) the ADHD outpatient program at our University Hospital.

The inclusion criteria for both samples were (1) age 6 to 17 years; (2) contact with the biological mother; and (3) met full DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) diagnostic criteria for ADHD-I. Each positive

case selected was matched with a control (same sex and age). The exclusion criteria for cases and controls were an estimated IQ <70 and the diagnosis of psychosis.

The detailed description of the sampling process for subjects enrolled from the population case-control study is found elsewhere.²⁶ Briefly, the sample of 100 ADHD-I cases and 100 non-affected controls, matched by age and sex, was ascertained from 12 public schools in Porto Alegre, Brazil. All subjects went through an extensive clinical evaluation in our ADHD outpatient clinic. (The flowchart of the patients participation in the study is shown in Figure 1)

Regarding the clinical sample, we first selected all ADHD-I cases assessed from January 2001 to November 2007 in our program that fulfilled the inclusion/exclusion criteria mentioned above. Those who could be matched for sex and age to a non-ADHD control either assessed in our outpatient program or in our general pediatric clinic were invited to take part of the study. We identified 51 ADHD-I cases and 41 potential controls aged 6-17 years old at the time of ascertainment. Four patients with mental retardation (3 cases and 1 control) and three cases that did not have contact with their biological mothers were excluded. We could not find five of the ADHD-I patients and eight of the potential controls. From the remained 72 subjects, 24 ADHD-I cases and 24 non-ADHD controls matched for sex and age and were included in the study. (The flowchart of the patients participation in the study is shown in Figure 2)

The project was approved by the Ethical Committee of our university hospital (approved as an institutional review board by the Office for Human Research Protections, United States of America, IRB 00000921). Written informed consent

was obtained from parents for the assessment of children. Children or adolescents provided verbal assent to participate in the study.

Diagnostic Process

The diagnoses of ADHD-I and its comorbidities were performed in our outpatient clinic through a three-stage process described extensively in previous investigations.^{27,28} First, all subjects passed through an initial assessment made with a semistructured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version - K-SADS-E)²⁹ modified to assess DSM-IV criteria and administered to the parents by trained research assistants. This interview had been previously translated into Portuguese and the interrater reliability for the ADHD diagnosis was previously assessed (kappa coefficient = 0.94; $p < .001$).³⁰ Second, each diagnosis derived from the K-SADS-E was discussed in a clinical committee chaired by an experienced child and adolescent psychiatrist (L.A.R). At the third stage, a clinical evaluation of ADHD-I and comorbid conditions was performed according *DSM-IV* criteria by a child and adolescent psychiatrist who previously had access to K-SADS-E results. All diagnostic interviews were conducted with the parents and the child or adolescent. When a diagnostic disagreement occurs in the three-stage process, priority is given to diagnoses derived from clinical interviews.²⁷ The same diagnostic procedures were applied for the sample derived from the case-control study (for details see Schmitz et al., 2006).²⁶

The estimated IQ score was obtained from the Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Intelligence Scale-Third Edition (WISC III) administered by trained psychologists in both samples.³¹

Assessment of Demographic Variables, Perinatal Complications, and Potential Confounding Factors

Demographic variables (age, gender, ethnicity, and schooling) were assessed with parents. A socioeconomic scale developed by the Brazilian Association of Market Research Institutes was used to define the families' socioeconomic status (SES).³² Children and adolescents comorbidities were investigated through the diagnostic procedures described above. Maternal ADHD diagnoses were evaluated by a psychiatrist using the ADHD module from the K-SADS-E modified to assess DSM-IV criteria as extensively described by other authors.^{33,34} This investigation was performed by direct clinical interviews in the sample from the community and by phone interviews in the clinical sample.

We assessed PDPCs using a list of potential problems based in an extensive review of the available scales used in previous studies.³⁵⁻³⁹ To increase power, we used obstetric and pediatric risk factors as a continuous score based on the sum of the complications. This procedure assured us a comprehensive inclusion of potential risk variables. Pre-, peri-, and early postnatal complications and possible confounding factors were assessed by direct interview with biological mothers and supplemented with medical records when possible. For the clinical sample, mothers were interviewed by telephone.

Since the role of smoking during pregnancy as a risk factor for ADHD is already well documented in the literature^{8,25,40,41} and we previously extended this association for ADHD-I,²⁴ we are here interested to assess impact of other PDPC. For this reason, smoking during pregnancy was treated as potential confounding variable in the present study and do not integrated our sum score of PDPC.

Data Analyses

First, we compared patients with ADHD-I to their non-ADHD controls regarding age, gender, ethnicity, schooling, SES, IQ, maternal ADHD, tobacco use during pregnancy, and comorbidities. Second, we defined potential confounding factors. They were defined based on conceptual analyses of the literature and/or using a broad statistical definition (association with both the study factor and outcome for a $p \leq 0.20$). This approach ensured conservative analyses.

Because each set of a case and a control were matched by age and sex, we assessed differences between cases and controls for PDPC adjusting for potential confounders using conditional logistic regression analysis.⁴² Analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 13.0 (SPSS). The α level for statistical significance was set at $p \leq .05$.

RESULTS

First, we compared our clinical and non-referred samples regarding the following variables: age, gender, ethnicity, schooling, SES, estimate IQ, maternal ADHD diagnosis, smoking during pregnancy and comorbidities. Since no significant

difference emerged from all comparisons, findings from both samples were collapsed in two categories – ADHD-I and controls – for all further analyses. Demographic and clinical characteristics of the 124 ADHD-I subjects and the 124 non-ADHD controls are showed in Table 1. Compared with control group, the ADHD-I group presented more maternal ADHD diagnoses ($p < .001$), lower estimated IQ ($p = .001$), higher number of cigarettes smoked per day during pregnancy ($p = .017$), and more social phobia ($p < .001$) and oppositional defiant disorder ($p < .001$).

Pre-, peri-, and postnatal variables assessed are described in Table 2, along with the prevalence of each variable for cases and controls. A significant difference was found in the average number of complications ($p = .002$). Regarding specific variables, differences were detected in the number of previous pregnancies ($p = .008$), and previous abortions ($p = .009$). Mothers of ADHD-I children also presented more illnesses ($p = .003$) and used more prescribed drugs ($p = .003$) during pregnancy, compared with mothers of non-affected controls.

The diagnosis of oppositional defiant disorder (ODD), generalized anxiety disorder (GAD), and agoraphobia were considered potential confounding factors (associations for both the study factor and the outcome measure with $p \leq 0.2$). We decided to conservatively keep in the model maternal ADHD and number of cigarettes smoked per day during pregnancy based on conceptual analyses of literature.

The conditional logistic regression analysis (adjusted for these five confounding factors) demonstrated that children and adolescents whose mothers

presented more PDPC had a significant higher risk for ADHD-I ($p = .005$; OR 1.25; CI_{95%} 1.1 – 1.5) (Table 3).

DISCUSSION

We investigated the association between pre-, peri-, and early postnatal complications and the diagnosis of ADHD-I in a sample with 248 children and adolescents. We were able to find significant differences between cases and controls regarding to the presence of these complications. An increase in the number of PDPC determined a significant higher OR for ADHD-I.

These findings suggest that biological risk factors, such as PDPC, may play an important role in the pathogenesis of ADHD-I regardless of comorbid disorders, maternal ADHD diagnosis, and prenatal tobacco exposure. The combination of multiple environmental factors as risk factors for ADHD is an interesting direction for future investigation of the dopamine deficit hypothesis of ADHD. In animal models, dopaminergic system appears to be particularly vulnerable to a wide range of perinatal insults, resulting in persistent alterations in function of mesolimbic and mesostriatal pathways (see Boksa & El-Khodor, 2003, for a review).¹³ In a recent study, adult rats that were exposed to repeated hypoxia during the equivalent of extreme prematurity were hyperactive in response to delayed reward.⁴³

There is no doubt that severe perinatal adversity can damage the CNS development. This will apply, for instance, to cerebral palsy, intraventricular hemorrhage, or when the birth weight is less than 1500g or the gestational age is

less than 29 weeks. Milder levels of perinatal stress are much more common, and may be significant if they occur in combination.¹⁴ In fact, a large number of epidemiological studies confirmed that obstetric complications associated with fetal or neonatal hypoxia increase the risk for schizophrenia.^{12,44-47} Also, Kinney and colleagues found association between obstetric complications and bipolar disorders.³⁸

The association between PDPC and ADHD-I suggested in our study concurs with those found in the existing literature for ADHD in general. There is an increasing interest on the study of the association of pregnancy and delivery complications and ADHD in the last few years, with most of the studies showing positive results for this association.^{6,7,10,48-50} For example, Amor and colleagues found greater number of neonatal complications in their sample of 50 ADHD children compared with their 50 unaffected siblings. No differences between cases and controls related to low birth and to maternal alcohol and tobacco consumption during pregnancy were found.⁴⁸ In another study, disruptive behavior disorders were significantly associated with maternal physical problems during pregnancy and delivery, especially acute anoxia/hypoxia.³⁷ However, there is a scarcity of studies addressing the association between inattentive scores and perinatal risk factors. Previous investigations have suggested that both environmental and genetic factors contribute to the phenotypic heterogeneity of ADHD characterized by the type and severity of the symptoms (ADHD subtypes).²⁵

Our findings must be understood in the context of some limitations. First, our measurement of exposure was susceptible to error since retrospective case-control studies rely on self-report interviews. However, to check the reliability of our

estimates of association, we compare mothers' information to hospital registers in 38% of our sample. For example, the mean difference between mother's information and hospital registers in birth weight was 7 grams ($p = .8$).⁵¹ No other significant difference emerged from these comparisons. Second, mothers can underreport perinatal complications which might have affected our results in a conservative way.⁵²⁻⁵⁴ Cantor-Graae et al. found no significant differences between patient and control mothers in error type or recall facility for selected events. However, patients had significantly more obstetric events than controls only when hospital record information was utilized.⁵⁵ Our strategy for measuring PDPC was not based in the application of any individual scale. Most of the studies have been using scales created in the early seventies to identify pre- and perinatal complications in mothers of schizophrenic patients. The scales generate scores considering different weights for complications based on levels of severity. Since we were not able to identify any study testing the validity of these scores, we implemented a more comprehensive strategy of including the entire list of variables from different scales.^{8,17,35-39,48} Finally, we assessed some variables from direct interviews in the community sample and from phone interviews in the clinical sample. Although this might create noise in analyses, we were not able to identify any significant difference between clinical and community samples in a huge number of variables assessed.

CLINICAL IMPLICATIONS

There is a huge debate in the literature on the validity of ADHD subtypes in the DSM-V era.⁵⁶ Moreover, it is not clear if ADHD really predominantly inattentive

type (not only subthreshold ADHD combined) is a different nosological construct than the well established ADHD-combined construct. Our findings corroborate for this discussion showing that similar environmental factors may act as environmental triggers in both conditions.

In a recent review of community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries, authors emphasized the lack of studies addressing the impact of “standardized” antenatal care programs on maternal health and pregnancy outcomes.⁵⁷ Even in this context, our results can have clear impact in public mental health policies due to the preventable nature of some of these PDPC.

In sum, our results suggest that there is an association between ADHD-I and perinatal complications. As far as we are aware, this study is the first to focus on a sample of extensively assessed subjects with ADHD – predominantly inattentive type. Our results expanded to ADHD-I previous findings suggesting the association between perinatal factors and broadly defined ADHD in clinical samples. Future prospective studies are necessary to establish a causal association.

REFERENCES

1. Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Bent.* 1997;60(6):1276-1282.
2. Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N. Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry.* 2001;46:542-548.

3. Biederman J & Faraone SV. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366:237-248.
4. Knopik VS, Sparrow EP, Madden PAF et al. Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med*. 2005;35:625-635.
5. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:226-261.
6. Hultman CM, Torräng A, Tuvblad C, Cnattingius S, Larsson JO, Lichtenstein P. Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective swedish twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(3):370-377.
7. Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Heutink P, VanBeijsterveldt TCEM, Boomsma DI. Attention problems and attention-deficit/hyperactivity disorder in discordant and concordant monozygotic twins: evidence of environmental mediators. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):83-91.
8. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(4):378-385.
9. Lahti J, Räikkönen K, Kajantie E et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(11):1167-1174.

10. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birthweight and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):655-660.
11. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC et al. Environmental influences that affect attention deficit /hyperactivity disorder. Study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;5:337-346.
12. Jones Pb, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M and Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):355-364.
13. Boksa P, El-Khodori BF. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:91-101.
14. Taylor E, Rogers JW. Practitioner review: early adversity and developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(5):451-467.
15. Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):24-41.
16. Chandola CA, Robling MR, Peters TJ, Melville-Thomas G, McGuffin P. Pre- and perinatal factors and the risk of subsequent referral for hyperactivity. *J Child Psychol Psychiat*. 1992;33(6):1077-1090.

17. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry*. 1997;41:65-75.
18. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* 1990;58(6):775-89.
19. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2004;79(9):1124-31.
20. Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational and clinical history. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190:147-157.
21. Schmitz M, Cadore L, Paczko M et al. Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD subtypes: an exploratory study with untreated adolescents. *Can J Psychiatry*. 2002;47:863-869.
22. O'Driscoll GA, Dépatie L, Holahan ALV, Savion-Lemieux T, Barr RG et al. Executive functions and methylphenidate response in subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1452-1460.
23. Woo BSC, Rey JM. The validity of the DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:344-53.

24. Schmitz M, Denardin D, Silva TL et al. Smoking during pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(11):1338-45.
25. Langley K, Holmans PA, van den Bre MBM, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of attention-deficit/hyperactivity disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 2007;7:26.
26. Schmitz M, Denardin D, Silva TL et al. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psych* 2006;60:1028-1033.
27. Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1131-1133.
28. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Martins s, Schmitz M, Tramontina S. ADHD in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psych* 2005;57:1436-41.
29. Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:737-45.
30. Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V et al. Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25:87-90.
31. Wechsler D. *WISC III Manual*. The Psychological Corporation 1991. New York, NY.

32. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (2003). Critério de classificação econômica Brasil. Available at: <http://www.anep.org.br/codigosguias/CCEB.pdf>.
33. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004;55:692-700.
34. Grevet EH, Bau CH, Salgado CA et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2005;63(2A):307-10.
35. Mirdal GKM, Mednick SA, Schulsinger F, Fuchs F. Perinatal complications in children of schizophrenic mothers. *Acta Psychiat Scand* 1974;50:553-68.
36. Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, SchulsingerH, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Brit J Psychiat* 1982;140:416-20.
37. Allen NB, Lewinsohn PM, Seeley JR. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology in childhood and adolescence. *Dev Psychopathology* 1998;10:513-29.
38. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Tramer S. Pre- and perinatal complications and risk for bipolar disorder: a retrospective study. *J Affect Disord* 1998;50:117-24.
39. McNeil T, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:166-78.

40. Thapar A, Fowler T, Rice F et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160:1985-9.
41. Linnert KM, Wisborg K, Obel C et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005;116:462-7.
42. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience; 2000.
43. Oorschot DE, Voss L, Covey MV, Bilkey DK, Saunders SE. ADHD-like hyperactivity, with no attention deficit, in adult rats after repeated hypoxia during the equivalent of extreme prematurity. *J Neurosci Methods* 2007;166(2):315-22.
44. Cannon TD, Rosso IM, Hollister IM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26(2):351-66.
45. Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Gasperoni TL. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):801-7.
46. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001;179(11):403-8.

47. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Joblónska J. Obstetric complications and appgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psych Res* 2001;35:249-57.
48. Amor LB, Grizenko N, Schwartz G et al. Perinatal complications in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Rev Psychiatr Neurosci* 2005;30(2):120-126.
49. Nigg JT, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(3):362-69.
50. Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psych* 2007;61(12):1320-1328.
51. Bland JM, Altman DG. Statistical methods of assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet i* 1986;307-10.
52. O'Callaghan E, Larkin C, Waddington JL. Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med* 1990;20(1):89-94.
53. Buka SL, Goldstein JM, Seidman LJ, Tsuang MT. Maternal recall of pregnancy history: accuracy and bias in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2000;26:335-
54. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028-40.

55. Cantor-Graae E, Cardena S, Ismail B and McNeil TF. Recall of obstetric events by mothers of schizophrenic patients. *Psychol Med* 1998;28:1239-43.
56. Rohde LA. Is there a need to reformulate attention deficit hyperactivity disorder criteria in future nosologic classifications? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17(2):405-20.
57. Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: review of the evidence. *Pediatrics* 2005;115(2 Suppl):519-617.

FIGURE 1

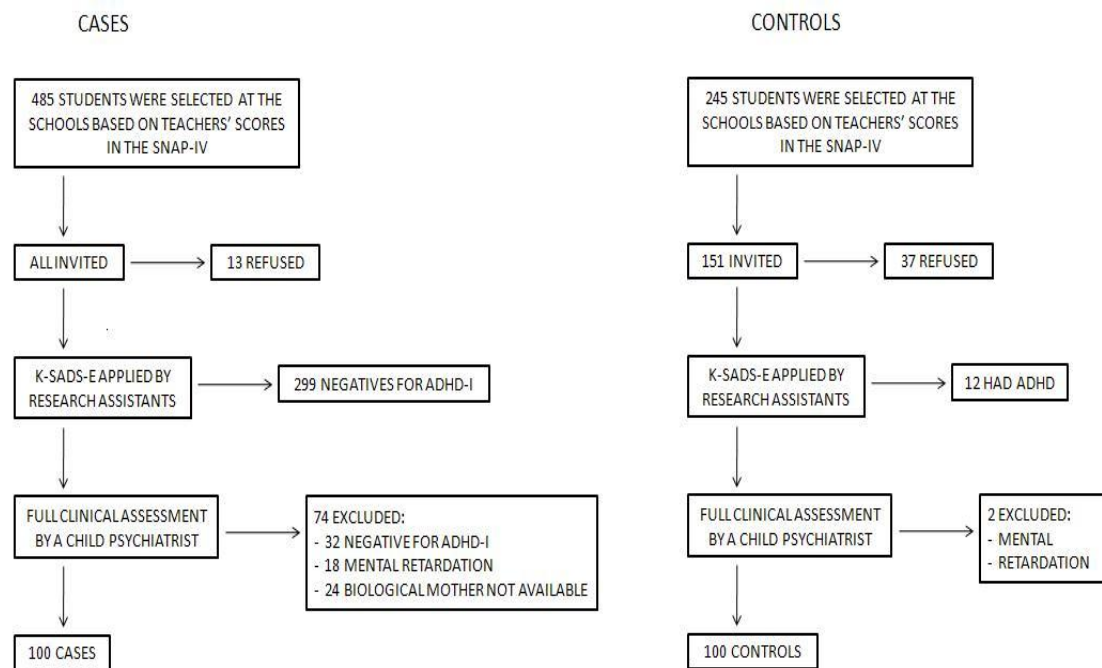


Figure 1 Flowchart of the patients' participation on school based sample.

SNAP-IV: Swanson, Nolan, and Pelham Questionnaire – Revised; K-SADS-E: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version; ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-I: attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type.

FIGURE 2

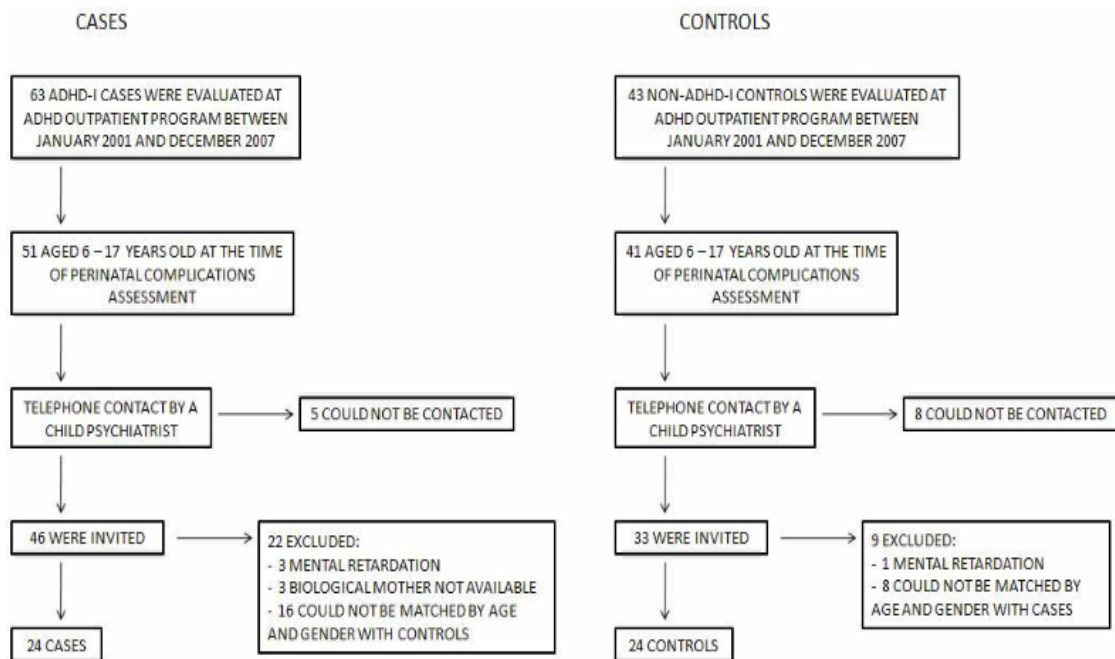


Figure 2 Flowchart of the patients' participation on referred clinical sample.

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-I: attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of ADHD-I cases and non-affected controls

Characteristic	ADHD-I (n= 124)	Controls (n= 124)	<i>p</i> value
Average age, months (SD)	141,7 (38)	140 (37)	.7
Gender: n (%) male	86 (69.4)	86 (69.4)	1
Ethnicity: n (%) white	83 (67)	91 (73)	.33
Average schooling, years (SD)	4.4 (2.7)	4.6 (3)	.6
SES: middle class (%)	70 (58)	72 (59)	.89
Average estimate IQ (SD)	93.5 (12.4)	98.8 (11.5)	.001
Maternal ADHD: n (%)	29 (23.6)	5 (4)	< .001
Average number of cigarettes/day: median (range)	0 (0 to 40)	0 (0 to 20)	.017
Comorbidities: n (%)			
<i>Mood disorders</i>			
Major depression	5 (4)	3 (2.4)	.72
Dysthymia	5 (4)	1 (.8)	.21
<i>Anxiety disorders</i>			
Simple phobia	24 (19.4)	25 (20.2)	1
GAD	15 (12)	6 (4.8)	.06
SAD	9 (7.3)	7 (5.6)	.8
Social phobia	23 (18.5)	5 (4)	< .001
Agoraphobia	13 (10.5)	6 (4.8)	.15
<i>Disruptive behavior disorders</i>			
ODD	45 (36.3)	19 (15.3)	< .001
CD	3 (2.4)	1 (.8)	.62

ADHD-I: attention deficit/hyperactivity disorder - inattentive type; SD: standard deviation; SES: socioeconomic status; GAD: generalized anxiety disorder; SAD: separation anxiety disorder; ODD: oppositional defiant disorder; CD: conduct disorder.

Table 2: Pre-, peri-, and early postnatal complications with the prevalence of each variable in ADHD-I cases and controls

Complications	ADHD-I Cases (n=124)	Non-ADHD Controls (n=124)	<i>p</i> Value
Total number of complications	3.2 (2.3)	2.3 (1.8)	.002
<i>Prenatal</i>			
Maternal age during pregnancy < 16 or > 34 y: n (%)	23 (18.5)	24 (19.4)	.9
More than 4 previous pregnancies: n (%)	6 (5)	1 (.8)	.09
Previous abortion: n (%)	38 (30.6)	20 (16)	.009
Bleeding during pregnancy: n (%)	17 (13.7)	8 (6.5)	.08
Rhesus incompatibility: n (%)	5 (4)	8 (6.5)	.37
Maternal illness during pregnancy: n (%)	49 (39.5)	28 (22.6)	.003
Use of prescribed drugs: n (%)	32 (26)	12 (9.8)	.003
Alcohol use during pregnancy: n (%)	15 (12)	4 (3)	.02
Drug use during pregnancy: n (%)	1 (.8)	1 (.8)	1
<i>Perinatal</i>			
Caesarian delivery: n (%)	50 (40.3)	49 (39.5)	.7
Bad fetal position (breech or transverse): n (%)	7 (6.2)	10 (9)	.14
Anesthesia: n (%)	61 (51)	62 (50.4)	.9
Preeclampsia / eclampsia: n (%)	16 (13)	12 (9.7)	.4
Placental abnormalities: n (%)	7 (5.6)	2 (1.6)	.1
<i>Early Postnatal</i>			
Low birth weight (< 2500g): n (%)	10 (8.3)	10 (8.1)	1
Prematurity: n (%)	19 (15.3)	13 (10.5)	.27
Neonatal jaundice: n (%)	15 (12.2)	14 (11.6)	.8
Cord around neck: n (%)	4 (3.2)	3 (2.4)	.7
Acute postnatal complications: n (%)	14 (11.3)	5 (4)	.048

ADHD-I: attention deficit/hyperactivity disorder - inattentive type; y: years old
p values were calculated using Conditional Logistic Regression Analyses

Table 3: Odds ratio (OR) for ADHD-I according to perinatal complications, adjusted for potential confounders

	<i>p</i> value	Unadjusted OR	Adjusted OR	95%CI
Perinatal complications	.005	1.23	1.25	1.1-1.5
GAD	.9	2.5	1	0.3-3.5
Agoraphobia	.1	2.16	2.6	0.8-8.6
ODD	.05	2.85	2	1.0-4.2
Maternal ADHD	.001	7	11	2.2-23.2
Cigarettes/day during pregnancy	.2	1.06	1	0.9-1.1

ADHD-I: attention deficit/hyperactivity disorder – predominantly inattentive subtype;
 GAD: generalized anxiety disorder; ODD: oppositional defiant disorder; CI: confidence interval

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo foi encontrada uma associação significativa entre a ocorrência de complicações nos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal imediato e TDAH do subtipo desatento, em uma amostra de crianças e adolescentes afetados, comparados com controles sem a doença.

Esses achados são coincidentes com a maioria dos estudos nessa área, adicionando informações relevantes sobre o papel dos fatores ambientais na etiologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com predomínio de desatenção. Se considerarmos a hipótese que a ocorrência de determinadas complicações perinatais possa modular a variabilidade da expressão fenotípica do TDAH, a utilização de amostras mais homogêneas pode auxiliar no esclarecimento do papel desses fatores. O próximo passo seria comparar amostras de subtipos diferentes de TDAH, tentando identificar fatores genéticos e ambientais específicos.

A maioria dos estressores ambientais exerce seus efeitos através de processos diretos e indiretos diversos, podendo causar uma ampla variedade de alterações no SNC. Para os seres humanos, como já demonstrado em modelos animais, pode ser que o período do desenvolvimento em que se dá a exposição ao estressor seja determinante da gravidade do dano. Para completar a complexidade da investigação nessa área, os fatores de risco não ocorrem isoladamente. Assim, por exemplo, uma restrição do aporte de oxigênio (O₂) para o feto que inicia precocemente na gestação leva, em geral, a um quadro crônico de anóxia que, por sua vez, pode afetar o delicado desenvolvimento do sistema dopaminérgico. A

hipóxia também tem como consequência freqüente restrição do crescimento intra-uterino, baixo peso ao nascimento e prematuridade. O mesmo estressor tem, provavelmente, um impacto diferente quando ocorre durante as últimas semanas de gestação ou durante o parto. Assim, uma adversidade biológica (restrição do aporte de O₂ para o cérebro fetal em desenvolvimento) pode, através de mecanismos diversos e ainda pouco conhecidos (hipóxia crônica ou aguda) levar a consequências de severidade crescente conforme a extensão do dano.

Além disso, um fator de risco de pequeno impacto talvez possa exercer um prejuízo significativo quando ocorrer em combinação com outras adversidades. Esse pode ser o caso das complicações perinatais. Assim, a interação entre baixo peso e fatores genéticos pode não ser suficiente para a expressão do TDAH. Já a presença de múltiplos fatores ambientais, como fumo na gestação, baixo peso e hipóxia neonatal, somada a uma predisposição genética pode resultar na expressão fenotípica do transtorno.

Estudos longitudinais com amostras relativamente grandes de pacientes são fundamentais para a identificação de fatores etiológicos ambientais nos transtornos mentais. No caso das complicações perinatais, seriam necessárias amostras com gestantes da comunidade avaliadas durante a gestação, parto e período neonatal, e acompanhadas até a identificação de casos incidentes de TDAH. Esse seria o delineamento ideal para a identificação de fatores de risco, embora saibamos das dificuldades inerentes à condução desse tipo de estudo.

Ainda assim, somente a utilização de exames clínicos e/ou de marcadores biológicos poderia reduzir vieses na aferição dessas variáveis. O diagnóstico preciso

de asfixia neonatal, por exemplo, só é obtido através de exames clínicos, com a medida direta da $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ e pH em amostra de sangue do cordão umbilical do recém-nascido. Já o nível de cotinina pode ser medido no sangue materno, e é um exemplo da utilização de um marcador biológico na aferição da exposição intra-uterina à nicotina.

Segundo Rutter et al., a única forma satisfatória de identificar a interação sinérgica entre suscetibilidade genética para um transtorno mental e determinado fator de risco ambiental é através da utilização de métodos de genética molecular.²²

Apesar das dificuldades intrínsecas à investigação de variáveis de risco ambientais para transtornos mentais, os resultados podem auxiliar no refinamento diagnóstico, tratamento e compreensão do curso e prognóstico das doenças. Sem contar na possibilidade de desenvolvimento de estratégias de prevenção desses fatores de risco, como no caso das complicações perinatais, através de políticas públicas de maior abrangência. Resta, no entanto, um longo caminho a ser percorrido até que esse assunto esteja esgotado, mas aparentemente seguimos na direção correta.

ANEXO 1

FICHA DE AVALIAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Nome do paciente: _____
2. Registro: _____
3. Data de nascimento: ____/____/____
4. Idade: _____
5. Sexo: Masculino Feminino
6. Cor de Pele: Branca Preta Mista
7. Escolaridade (séries completadas com aprovação): _____
8. Escola: _____
9. Nome dos pais ou responsáveis: Mãe: _____
Pai: _____
10. Escolaridade dos pais: Mãe: _____
Pai: _____
11. Nível sócio-econômico:
 - a. Quantas TVs a sua família possui ? _____
 - b. Quantos rádios ? _____
 - c. Quantos banheiros tem em sua casa ? _____
 - d. Quantos carros ? _____
 - e. Quantos empregados ? _____
 - f. Quantos telefones ? _____
 - g. Quantas geladeiras ? _____
 - h. Qual a instrução do chefe da família ?
 - () analfabeto/ primário incompleto
 - () primário completo / ginásial incompleto
 - () ginásial completo / colegial incompleto
 - () colegial completo / superior incompleto
 - () superior completo
12. Quantas pessoas compõem a família ? Descreva: _____
13. Endereço Completo: _____
14. Telefone (mesmo que para recados): _____

ANEXO 2

VARIÁVEIS PERINATAIS (MÃE)

Pré-natal

Idade materna: _____

Paridade: _____

Abortos prévios: _____

Doença crônica: _____

Incompatibilidade Rh: _____

Sangramento vaginal: _____

Uso de medicações: _____

Uso de nicotina (quantos cigarros por dia e por quanto tempo): _____

Uso de bebidas alcoólicas (tipo, quantidade e por quanto tempo): _____

Usou drogas durante a gestação? Descreva tipo, quantidade e por quanto tempo. _____

2) Perinatal

Parto: induzido cesárea vaginal

Eclâmpsia: _____

Atraso na ruptura de membranas: _____

Presença de mecônio: _____

Apresentação: _____

Anestesia: _____

3) Pós-natal imediato

Peso: _____

Apgar 1 min: _____ Apgar 5 min: _____

Tempo até o primeiro choro: _____

Idade gestacional: _____

Síndrome de estresse respiratório: _____ Ressuscitação: _____

Hiperbilirrubinemia: _____ Anemia: _____

Septicemia ou meningite: _____

VARIÁVEIS PERINATAIS (HOSPITAL)

Pré-natal

Idade materna: _____

Paridade: _____

Abortos prévios: _____

Doença crônica: _____

Incompatibilidade Rh: _____

Sangramento vaginal: _____

Uso de medicações: _____

Uso de nicotina (quantos cigarros por dia e por quanto tempo): _____

Uso de bebidas alcoólicas (tipo, quantidade e por quanto tempo): _____

Usou drogas durante a gestação? Descreva tipo, quantidade e por quanto tempo. _____

2) Perinatal

Parto: induzido cesárea vaginal

Eclâmpsia: _____

Atraso na ruptura de membranas: _____

Presença de mecônio: _____

Apresentação: _____

Anestesia: _____

3) Pós-natal imediato

Peso: _____

Apgar 1 min: _____ Apgar 5 min: _____

Tempo até o primeiro choro: _____

Ressuscitação: _____

Idade gestacional: _____

Síndrome de estresse respiratório: _____ Septicemia ou meningite: _____

Hiperbilirrubinemia: _____ Anemia: _____

ANEXO 3

MTA SNAP – IV Escala de pontuação para pais e professores

Data: _____

Nome: _____ Idade: _____ Escolaridade: _____

Etnia: _____

Avaliado por: _____

Para cada item escolha a coluna que melhor descreve esta criança:

	Nem um pouco	Um pouco	Bastante	Demais
1. Falha em prestar atenção aos detalhes ou comete erros por falta de cuidado em trabalhos escolares e tarefas				
2. Tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou brincadeiras				
3. Parece não escutar quando lhe falam diretamente				
4. Não segue instruções e falha em terminar temas de casa, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldades para organizar tarefas ou obrigações				
6. Evita, não gosta ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam manutenção de esforço mental				
7. Perde coisas necessárias para suas atividades (brinquedos, livros, lápis, material escolar)				
8. É distraído por estímulos alheios				
9. É esquecido nas atividades diárias				
10. Irrequieto com as mãos ou pés ou se remexe na cadeira				
11. Abandona sua cadeira em sala de aula ou em outras situações nas quais se espera que permaneça sentado				
12. Corre ou escala em demasia em situações nas quais isso é inapropriado				
13. Tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer				
14. Está a mil ou freqüentemente age como se estivesse "a todo vapor"				
15. Fala em demasia				
16. Dá respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas				

17. Tem dificuldade para aguardar sua vez				
18. Interrompe ou se intromete com os outros (ex. intromete-se em conversas ou brincadeiras)				
19. Descontrola-se				
20. Discute com adultos				
21. Ativamente desafia ou se recusa a seguir os pedidos dos adultos ou as regras				
22. Faz coisas que incomodam os outros de propósito				
23. Culpa os outros pelos seus erros ou má conduta				
24. É sensível ou facilmente incomodado pelos outros				
25. É raivoso ou ressentido				
26. É malvado ou vingativo				

TDAH – Desat

1
são pontuadas
2
Um pouco = 1,
3
Escores nas
4
calculados pela
5
dimensão
6
desatenção) e
7
na dimensão
8
cada
9
uma pontuação
Total = _____
Média = _____

TDAH – Hiperat

1
2
3
4
5
6
7
8
9
Total = _____
Média = _____

TOD

1
2
3
4
6
7
8
Total = _____
Média = _____

As respostas em 4 intensidades de 0 –3 (Nem um pouco = 0, Bastante = 2, Demais = 3). subescalas da SNAP-IV são soma dos escores dos itens na específica (por exemplo, dividindo pelo número de itens (por exemplo, 9). O escore para dimensão é expresso como média por item.

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Estudos de Caso-Controle e de Associação Intra-Familiar entre Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade com Predomínio de Desatenção, Genes de Suscetibilidade e Fatores Ambientais

Antes da sua participação neste estudo, é preciso esclarecer alguns detalhes importantes, para que possíveis dúvidas sejam resolvidas. Em caso de qualquer outra dúvida quanto à pesquisa ou sobre os seus direitos, vocês poderão contatar Luis Augusto Rohde, médico e Doutor em Medicina, responsável pelo estudo, pelo telefone 51.9986.3317.

Qual o objetivo desta pesquisa?

O objetivo do nosso estudo é conhecer um pouco mais sobre algumas das causas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Pretendemos esclarecer a possível contribuição de algumas importantes dificuldades que ocorrem durante a vida (adversidades psicossociais) e suas relações com determinados genes na manifestação do TDAH. Para este fim, as crianças vão ser avaliadas através de uma análise de DNA e seus pais responderão questionários simplificados.

Como é feita esta análise do DNA?

Será coletada de cada criança ou adolescente uma amostra de 5 ml de sangue, através de punção venosa, usando agulhas e seringas descartáveis. Esta coleta será feita por uma pessoa treinada. De cada amostra de sangue será extraído o DNA, em laboratório. As amostras são identificadas por números, diferentes daqueles utilizados pelo Hospital. A quantidade de sangue coletada será suficiente para se extrair o DNA necessário ao estudo, que será completamente utilizado durante o mesmo. Após a investigação, o DNA não ficará armazenado, sendo desprezadas possíveis sobras deste material.

Quais os riscos em participar?

Poderá haver a formação de um pequeno hematoma local em função da coleta de sangue. Além deste, não há qualquer outro risco para o paciente.

O que a família ganha com este estudo?

Este estudo poderá trazer benefícios, mesmo que a longo prazo. Com a análise do impacto das adversidades psicossociais no TDAH, poderemos saber quais são relevantes na manifestação do transtorno. Isto pode nos facilitar medidas preventivas futuramente. Além disso, sua participação ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos que poderão eventualmente beneficiar vocês e outras pessoas que enfrentam o mesmo problema.

Quais são seus direitos?

Os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser usados para fins científicos, mas vocês não serão identificados por nomes.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso vocês decidam não participar, isto não afetará o atendimento normal que a criança ou o adolescente tem direito.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES

ACORDO EM PARTICIPAR DE UM ESTUDO EM GENÉTICA

Número do Estudo: _____ Cód. Ident. Indivíduo: _____

Nome : _____

DN: __/__/__

Nome do Pai: _____

Nome da Mãe: _____

Médico Supervisor: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do responsável legal: _____

Assinatura do médico supervisor: _____

ANEXO 5

Termo de Consentimento Pós-Informação via telefone:

“Meu nome é Carla Ketzer, eu sou médica, Psiquiatra da Infância e Adolescência e trabalho no Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade, coordenado pelo Dr. Rohde. Vocês e seu filho(a) já vem participando do nosso programa. Nós estamos estudando sobre situações relacionadas à gestação e parto dos pacientes e precisamos verificar a presença ou não de sintomas de hiperatividade e/ou desatenção nas mães. São necessários alguns minutos para que eu possa fazer-lhes algumas perguntas pelo telefone. Gostaria de esclarecer que sua participação é voluntária e, caso concordem em participar, é garantido o sigilo das informações. Vocês concordam em responder a estas perguntas agora?”

Se concordarem: “Há alguma dúvida que gostariam de esclarecer antes de conversarmos?”

Após a realização do questionário: “Qualquer dúvida, vocês podem fazer contato comigo pelo telefone 21018272, nas sextas-feiras a partir das 16h”.