

# Neuroimagem no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Claudia M Szobot<sup>a</sup>, Mariana Eizirik<sup>b</sup>, Renato D da Cunha<sup>c</sup>, Daniel Langleben<sup>d</sup> e Luis Augusto Rohde<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Pós-graduação em Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). <sup>b</sup>Faculdade de Medicina (FM) da UFRGS. <sup>c</sup>Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. <sup>d</sup>Universidade da Pennsylvania, EUA. <sup>e</sup>Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da FM da UFRGS

## Introdução

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos mentais mais comuns na infância e na adolescência. É caracterizado por desatenção, atividade motora excessiva e impulsividade, inadequados à etapa do desenvolvimento e presente em ao menos dois ambientes distintos.<sup>1</sup> Tende a ter um curso crônico e está associado a uma série de complicações na infância, na adolescência e na vida adulta, fase em que 10-60% destas crianças seguem sintomáticas.<sup>2</sup> As conseqüências incluem pior rendimento acadêmico e profissional e maior risco para transtornos na linha antissocial e de dependência química.<sup>3</sup> Os estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do TDAH entre 3% e 6%, sendo realizados com crianças em idade escolar, na sua maioria.<sup>4</sup> A influência de fatores genéticos na sua etiologia é fortemente sustentada por estudos familiares de adotivos e gêmeos.

O déficit fundamental no TDAH é a incapacidade de modular a resposta ao estímulo, com a impulsividade e a desatenção.<sup>5</sup> Os circuitos neuronais associados com o transtorno incluem o córtex pré-frontal, gânglios da base e cerebelo. Os psicoestimulantes, cuja ação é prioritariamente dopaminérgica, e a imipramina, de ação noradrenérgica, são tratamentos eficazes para essa síndrome.<sup>6</sup> O sistema dopaminérgico mostra-se alterado numa série de pesquisas, como será relatado adiante. Há também forte relevância para a participação da noradrenalina no TDAH, havendo uma série de estudos que apontam para a sua participação na modulação da função cognitiva no lobo pré-frontal.<sup>7</sup>

Espera-se que os estudos de neuroimagem (NI) aprimorem o conhecimento do substrato neuroquímico do TDAH, em termos de regiões anatômicas, metabolismo em regiões cerebrais específicas, neurotransmissores e associação com heterogeneidade genética. No presente contexto, os estudos em geral seguem três linhas: cérebro em repouso, cérebro mediante teste de desafio e efeito cerebral de psicoestimulante.

## Atividade cerebral ao longo do desenvolvimento infantil

Uma das questões, ao se considerar a neuro-imagem (NI) funcional na infância, é qual é o seu padrão normal ao longo do desenvolvimento. Em função das limitações éticas, esses dados são escassos e retrospectivos, obtidos a partir de crianças com indicação clínica de exame de NI ou, eventualmente, de

controles nos estudos de caso-controle.

Um estudo com PET analisou imagens cerebrais de 29 pacientes com idades entre cinco dias e 15 anos, alguns dos quais medicados. Observou que, a partir dos 24 meses, o fluxo aumenta gradativamente, passando a exceder o encontrado em adultos. A partir dos 9-10 anos, o fluxo diminui gradativamente, readquirindo o padrão adulto no final da segunda década.<sup>8</sup> Nesta mesma linha, Zametkin et al<sup>9</sup> compararam o metabolismo cerebral de adolescentes com e sem TDAH. Um dos resultados foi um metabolismo cerebral global maior (18%) em adolescentes normais (12-17 anos) do que o padrão já conhecido para adultos.

Esses achados podem refletir no método de interpretação das imagens. Um dos métodos de análise de imagens mais utilizados atualmente é o *Statistical Parametric Mapping* (SPM), amplamente utilizado em adultos e, em menor escala, em crianças e adolescentes, pois, entre outros motivos, utilizaria um *template* (modelo) adulto para a normalização das imagens de crianças. Um estudo recente avaliou se *templates* adultos podem ser satisfatoriamente utilizados para imagens de crianças. Neste estudo, constatou-se que os erros após normalização são maiores nas crianças, mas num nível que não produz artefatos na análise do SPM.<sup>10</sup>

## Neuroimagem e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

Um dos primeiros estudos com crianças e TDAH encontrou hipoperfusão na região central dos lobos frontais nos 11 casos avaliados e, em menor proporção, hipoperfusão no caudato e uma hiperperfusão occipital. Após o uso de metilfenidato, houve aumento no fluxo nas regiões centrais, incluindo gânglios da base e mesencéfalo.<sup>11</sup> Com metodologia semelhante e ampliação da amostra, encontrou-se hipoperfusão bilateral no estriatum, o que se reverte após a administração do metilfenidato.<sup>12</sup> Salienta-se, porém, que as limitações metodológicas são relevantes nesses estudos. Outro trabalho observou assimetria na região frontal e temporal, com redução do fluxo frontal e parietal à esquerda, sendo que a diminuição perfusional foi mais acentuada no lobo frontal.<sup>15</sup> As limitações metodológicas são também relevantes, discutindo-se a influência do retardo mental, incluído na amostra em contagens na região de interesse (ROI), já que esta condição também apre-

senta diferente função neuronal. Outro estudo, com rigoroso controle das comorbidades psiquiátricas e neurológicas, constatou uma diferença no metabolismo normalizado dos casos em comparação aos controles, com uma redução significativa do metabolismo, principalmente na região frontal anterior, à esquerda, inversamente proporcional à severidade dos sintomas da doença.<sup>14</sup> O lobo frontal também se mostrou alterado em crianças com TDAH avaliadas através do EEGQ. Nas 407 crianças com TDAH pareadas com controles, os casos apresentaram maior atividade teta e/ou alfa nas áreas frontais, com frequência alfa média normal. Esses resultados diferenciaram casos de controles com uma especificidade de 88% e sensibilidade de 93,7%.<sup>15</sup>

Os estudos com análise morfológica das imagens também têm contribuído para a compreensão do substrato neurobioquímico desta doença. Há relato de alterações detectadas através de ressonância magnética (RM) condizentes com a disfunção pré-frontal-estriatal direita, com perda da assimetria normal do caudato, menor globo pálido direito, menor região frontal anterior direita, menor cerebelo e reversão da assimetria normal nos ventrículos laterais.<sup>16</sup> Filipek et al<sup>17</sup> encontram menor volume no caudato (total e cabeça), com assimetria reversa, na região frontal ântero-superior direita e ântero-inferior, bilateralmente e na região parieto-occipital bilateral, confirmando achados anteriores de Hynd et al.<sup>18</sup> Porém, há também relato de aumento no caudato direito, com conseqüente maior volume total do caudato em crianças com TDAH.<sup>19</sup> Recentemente, encontrou-se assimetria reversa do caudato, menor volume na cabeça do caudato esquerdo e menor volume de substância branca no lobo frontal direito, observando-se que, quanto menor a cabeça do caudato esquerdo, maior a gravidade dos sintomas de externalização do TDAH.<sup>20</sup> O globo pálido também se mostrou alterado em pesquisas morfológicas, sendo, possivelmente, menor à esquerda.<sup>18,21</sup> Quanto ao corpo caloso, apresenta um volume menor em crianças com TDAH, alteração não encontrada nas crianças com Gilles de la Tourette.<sup>22</sup> O cerebelo parece estar envolvido também, sugerindo-se uma disfunção no circuito cerebelo-tálamo-pré-frontal, como predispondo aos déficits no controle motor, inibição e função executiva vistos no TDAH.<sup>23</sup>

A população feminina é menos estudada. Um estudo de caso-controle avaliou, através de PET e teste de desafio, dez meninas com TDAH, sem encontrar diferenças. Porém, os resultados sugerem que a interação entre sexo e desenvolvimento cerebral contribuam para a patofisiologia do TDAH, devendo-se considerar o estágio de maturação sexual nos estudos de NI no sexo feminino.<sup>24</sup>

Outra linha de pesquisas em NI em TDAH é focalizada no efeito da medicação, principalmente os psicoestimulantes. Avaliando-se o efeito da administração aguda de metilfenidato em adultos com TDAH, detectou-se tanto redução quanto aumento do metabolismo, com modificações na região frontal, occipital e parietal.<sup>25</sup> Demonstrou-se, também, um aumento da atividade no *striatum* após o uso de metilfenidato em crianças com TDAH.<sup>26</sup>

Entretanto, resultados preliminares de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 22

meninos portadores de TDAH no nosso meio, não demonstraram qualquer efeito do metilfenidato na perfusão cerebral em oito áreas de interesse (ROIs) previamente delimitadas pelo método manual e visual (frontal medial, direita e esquerda; núcleos da base direita e esquerda; têmporo-parietal direita e esquerda e occipital medial). A perfusão cerebral nas ROIs foi comparada entre dois SPECTs com teste de desafio de atenção (antes e depois do metilfenidato ou placebo). Os grupos que receberam metilfenidato ou placebo não diferiram significativamente em nenhuma das variáveis controladas. Entretanto, o grupo que recebeu metilfenidato teve melhora clínica significativamente maior do que o grupo de controle. O tamanho amostral ainda reduzido e a análise rudimentar das imagens (ROIs delimitadas manual e visualmente ao invés de por *softwares* mais avançados, como o SPM-99) podem explicar a ausência de achados significativos.

Langleben et al avaliaram o efeito do uso crônico do metilfenidato em 20 crianças com TDAH, encontrando, como resultados preliminares, menor perfusão no cíngulo anterior e giro pré-central bilateralmente. O método utilizado para análise das imagens foi o SPM99. O grupo de controle, com crianças normais, é muito pequeno para permitir comparações.

Surgiram técnicas mais requintadas de análise da função cerebral, com radiofármacos mais específicos para a função dopaminérgica, como para o transportador de dopamina (DAT) na fenda sináptica (<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1) e ação da enzima dopa-decarboxilase (<sup>18</sup>F] DOPA). Antes da administração da medicação encontra-se maior ligação específica do marcador [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 em adultos hiperativos do que em controles, principalmente no *striatum*. Após a administração de metilfenidato, a ligação diminuiu significativamente no grupo de pacientes.<sup>27</sup> Já em crianças, a integridade pré-sináptica da função dopaminérgica foi estudada através de PET, onde o acúmulo de [<sup>18</sup>F] DOPA na fenda sináptica mede a atividade da dopa decarboxilase. O acúmulo foi maior no tronco cerebral de crianças com TDAH, numa correlação com a gravidade dos sintomas.<sup>28</sup> Com amostra de adultos e metodologia semelhante ao estudo anterior, encontrou-se anormalidades na região dopaminérgica pré-frontal.<sup>29</sup> Observou-se, portanto, diferentes achados em crianças e adultos. Contudo, esses dados precisam ser confirmados, pois há relato de maior aumento do DAT no *striatum* de adultos.<sup>30</sup> Ou seja, constata-se uma convergência dos dados de neuroimagem, farmacologia e genética.

### Comentários finais

Em conjunto, observa-se uma concordância nos diversos estudos, apesar das limitações metodológicas evidentes, mesmo nos trabalhos considerados fundamentais. Inúmeras variáveis devem ser consideradas ao analisar dados oriundos de NI, desde comorbidades psiquiátricas até a forma de analisar as imagens (por exemplo, como são determinadas as ROIs).

As evidências mais sugestivas apontam para disfunção fronto-estriatal e cerebelar, envolvendo a via dopaminérgica. Há também o envolvimento dos gânglios da base, em particular dos caudatos, porém ainda com uma certa discordância na nature-

za da anormalidade encontrada. Alterações metabólicas secundárias à administração de psicoestimulantes são incipientes. Observam-se algumas diferenças no padrão de neuroimagem de crianças e adultos com TDAH e fortes indícios de um padrão diferente no sexo feminino. Há uma recente evolução no sentido de trabalhar com radiofármacos mais específicos para o sistema dopaminérgico, o que é decorrência de próprias pesquisas prévias em NI.

Contudo, a revisão demonstra que, apesar de nos depararmos com trabalhos reveladores em termos de neuroquímica, os mesmos são ainda resultados iniciais, apesar do requinte de sua aquisição e exibição. As limitações metodológicas ainda são relevantes. Para maior aplicabilidade clínica dos dados seria interessante, por exemplo, maior uniformidade nas amostras de pacientes analisados, principalmente no referente a

comorbidades psiquiátricas e neurológicas. Chama a atenção também a ampla variação no método de análise das imagens, desde análise visual qualitativa, análise quantitativa manual ou por protocolo automatizado computadorizado e, neste caso, o tipo de *softwares* utilizado. Assim, não existem dados científicos para justificar o uso da neuroimagem na prática clínica em TDAH. O diagnóstico do TDAH ainda tem o critério clínico (DSM-IV ou CID-10) como base. Logo, um exame de NI alterado não tem poder nem para excluir e nem para confirmar o diagnóstico de TDAH. O mesmo se aplica ao seu emprego em casos individuais com vistas a decisão medicamentosa ou parecer prognóstico. Espera-se que tais exames ocupem um espaço direto na área clínica no futuro; no entanto, a sua indicação ainda restringe-se aos ambientes acadêmicos, em situações de pesquisa.

## Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington: Am Psychiatric Assoc 1994:78-85.
2. Hechtman L. Long term outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;1:553-65.
3. Manuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Hynes ME. Educational and occupational outcome of hyperactivity boys grown up. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1222-7.
4. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:716-22.
5. Barkley RA; Grodzinsky G; DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychology* 1992;20:163-88.
6. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:409-32.
7. Arnsten AFT. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, part 2: norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1201-3.
8. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta J. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of Neurology* 1987;22:487-97.
9. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, et al. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:333-40.
10. Muzik O, Chugani DC, Juhász C, Shen C e Chugani HT. Statistical parametric mapping: assessment of application in children. *Neuroimage* 2000;12:538-49.
11. Lou Hc, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984;41:825-9.
12. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989;46:48-52.
13. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 1995;20:55-60.
14. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA; King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, et al. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:333-40.
15. Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:951-63.
16. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607-16.
17. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601.
18. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Elipulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, et al. Attention deficit disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993;8:339-47.
19. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1791-6.
20. Semrud-Clickman M, Steingard RJ, Filipek P, Biederman J, Bekken K, Renshaw PF. Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad of Child and Adolesc Psychiatry* 2000;39:477-84.
21. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurology* 1996;11:112-5.
22. Baugardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli MJ, et al. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996;47:477-82.
23. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder – a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-93.
24. Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL, Jons PH, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1399-1406.
25. Matochik JA, Nordahl TE, Gross M, Semple WE, King AC, Cohen RM, et al. Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacol* 1993;8:377-86.
26. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Riddlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14494-99.
27. Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1518-24.

28. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [<sup>18</sup>F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1209-15.
29. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Hons PH e Cohen RM. DOPA Decarboxylase Activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [Fluorin-18]Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study. *J Neurosci* 1998;18:5901-07.
30. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, et al. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999;354:2132-3.

**Correspondência:** Claudia M. Szobot

Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 90035-003 Porto Alegre, RS

E-mail: cmszobot@terra.com.br

---