



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS GRADUAÇÃO
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

RHAILANA MEDEIROS FONTES

**A ESTIMATIVA DO TEMPO MODIFICA O COMPORTAMENTO COGNITIVO E
CORTICAL DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE**

PARNAÍBA - PI

2018

RHAILANA MEDEIROS FONTES

**A ESTIMATIVA DO TEMPO MODIFICA O COMPORTAMENTO COGNITIVO E
CORTICAL DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí-UFPI, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, sob orientação do Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira.

PARNAÍBA – PI

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba
Serviço de Processamento Técnico

F683e Fontes, Rhailana Medeiros.

A estimativa do tempo modifica o comportamento cognitivo e cortical de adultos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade [manuscrito] / Rhailana Medeiros Fontes. – 2018.

74 f. : il. color.

Impresso por computador (printout).

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Federal do Piauí, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira.

1. TDAH. 2. Eletroencefalografia. 3. Percepção do Tempo. 4. Atenção.
I. Título.

CDD: 616.85

RHAILANA MEDEIROS FONTES

A ESTIMATIVA DO TEMPO MODIFICA O COMPORTAMENTO COGNITIVO E CORTICAL DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

APROVADA EM ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Silmar Silva Teixeira

Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso (Presidente)

Prof. Dr. Victor Hugo do Vale Bastos

Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso (Membro)

Prof. Dr. Fernando Lopes e Silva Júnior

Universidade Federal do Piauí – *Campus* Ministro Reis Velloso (Membro)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, por ter me possibilitado estar firme durante toda essa trajetória e a minha família pelo carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Se você está lendo esta página é porque eu consegui. E não foi fácil chegar até aqui. Do processo seletivo, passando pela aprovação até a conclusão do Mestrado, foi um longo caminho percorrido. Nada foi fácil, nem tampouco tranquilo.

Agradeço primeiramente a Deus por mais esse sonho concretizado. Aos meus pais Francinete Medeiros e Franz Heine Fontes, pelo amor incondicional e confiança. A vocês, que muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar o meu, partilho a alegria deste momento. Ao meu amado irmão Pedro Fontes pelo carinho e cumplicidade.

A minha amiga/irmã Jéssica Alves que Deus colocou em minha vida e escolhi para conviver. A distância não nos separa. As minhas amigas Maira Costa e Tatyanna Torloni, pelos conselhos, apoio e força. Ao meu namorado Murilo Mendonça, pelo estímulo, mesmo quando o cansaço parecia me abater e, principalmente, pela confiança e carinho de sempre.

Ao meu orientador Professor Dr. Silmar Silva Teixeira pelo exemplo profissional, por não ter permitido que eu interrompesse o processo e especialmente pela confiança, paciência e solidariedade perante minhas dificuldades. Meus sinceros agradecimentos.

A todos do Laboratório de Mapeamento Cerebral e Funcionalidade (LAMCEF), com quem convivi ao longo desses anos. A experiência de uma produção compartilhada na comunhão foi essencial para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores Victor Hugo do Vale Bastos e Fernando Lopes e Silva Júnior, que aceitaram compor minha banca de qualificação e de defesa, pelas sugestões e análises significativas.

Com vocês, queridos, divido a alegria desta experiência.

RESUMO

Estudos fornecem evidências para a associação entre Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e percepção de tempo. No entanto, pouco se sabe se a aplicação de tarefas de estimativa do tempo em diferentes intervalos de tempo induz modificações na percepção temporal em sujeitos com TDAH. Este estudo investigou a influência do TDAH na atividade da banda teta em regiões frontais, especificamente no córtex pré-frontal dorsolateral e córtex pré-frontal ventrolateral durante tarefa de estimativa do tempo em intervalos de suprassegundos. Quatorze sujeitos com TDAH participaram deste estudo nas condições controle (sem treinamento com estimativa do tempo) e experimental (trinta dias de treinamento com estimativa do tempo). A Escala de TDAH versão adolescente e adultos foi utilizada com a finalidade de verificar os níveis e classificação do TDAH. Os sujeitos que realizaram o treinamento apresentaram melhor desempenho na tarefa ($p < 0,05$), estimando os intervalos de tempo com maior precisão. Além disso, houve melhora dos aspectos cognitivos ($p < 0,05$), em especial na atenção, impulsividade e emoção. Os achados eletrofisiológicos demonstram que o treinamento aumenta a atividade no córtex pré-frontal dorsolateral e no córtex pré-frontal ventrolateral bilateralmente ($p < 0,001$). Conclusão: o treinamento com tarefa de estimativa do tempo melhora os sintomas cognitivos característicos do TDAH, com substancial aumento na atividade das áreas corticais relacionadas com a atenção e memória, podendo ser uma ferramenta para o gerenciamento cognitivo do tempo em TDAH.

Palavras-chave: TDAH, eletroencefalografia, percepção do tempo, atenção

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (adhd) is a neurological disorder characterized by levels of inattention, hyperactivity, and impulsivity, which affect time subjective perception. However, it is not clear whether time estimation tasks application induces changes in adhd subjects' time perception. Aim: this study investigated whether time estimation task training influences on adhd subjects' classification levels, as well as theta band activity changes in the dorsolateral prefrontal cortex and ventrolateral prefrontal cortex. Materials and methods: fourteen adhd subjects participated in this study under control conditions (without time estimation training) and experimental (thirty days of time estimation Training) with concomitant electroencephalographic analysis. Adhd scale adolescents and adults version was used to verify adhd levels and classification. Results and discussion: subjects who performed the training presented better task performance ($p < 0.05$) with cognitive aspects improvement (attention, impulsivity, and emotion) ($p < 0.05$). Electrophysiological results show that training increases activity in dorsolateral prefrontal cortex and ventrolateral prefrontal bilaterally ($p < 0.001$). Conclusion: time estimation task training improves adhd cognitive symptoms, with a substantial increase in cortical areas activity related to attention and memory, being a tool for timing cognitive management and for non-invasive therapeutic aid in ADHD.

Keywords: adhd, electroencephalography, time perception, attention

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMA – Autorregulação da atenção, da motivação e da ação

ANOVA – Análise de Variâncias

CPF DL – Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

CPF VL – Córtex Pré-Frontal Ventrolateral

DAT – Transportador de Dopamina

DPE – Densidade de Potência Espectral

EA – Erro Absoluto

ER – Erro Relativo

EEG – Eletroencefalografia

ETDAH-AD - Escala de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade-Versão Adulto e Adolescente.

FU – Follow Up

ACI – Análise de Componentes Independentes

LogN - Logaritmo Natural

MRI – Ressonância Magnética Funcional

NET- Transportador de Noradrenalina

η^2_p - Eta parcial ao quadrado

NB – Núcleos Basais

TCC – Terapia Cognito-Comportamental

TCD – Terapia Comportamental Dialética

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEE – Teoria da Expectativa Escalar

TF – Transformada de Fourier

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Ilustração do procedimento experimental.

Figura 2: Ilustração da tarefa de estimativa do tempo.

Figura 3: Representação do comportamento do erro absoluto dos participantes na tarefa de estimativa do tempo. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão representadas com (*).

Figura 4: Representação do comportamento do erro relativo dos participantes na tarefa de estimativa do tempo. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão representadas com (*).

Figura 5: Representação do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as condições e áreas corticais. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

Figura 6: Representação do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as condições e visitas. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

Figura 7: Representação do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as condições durante o follow-up de 15 dias e 30 dias. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

Figura 8: Representação gráfica do comportamento da potência absoluta da banda teta entre visitas e áreas corticais. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com asterisco (*).

Tabela 1. Resultado estatístico da regressão logística. B = coeficiente de regressão; SE = erro padrão; df = grau de liberdade; OD = Odds Ratio. EA (Erro Absoluto); ER (Erro Relativo) para os intervalos de tempo de 1,4,7 e 9s. As diferenças significativas são representadas pelo asterisco (*).

Tabela 2. Resultado estatístico de uma one-way ANOVA de medidas repetidas da interação entre áreas corticais e visitas.

Tabela 3 - Resultado estatístico de uma one-way ANOVA de medidas repetidas da interação entre áreas corticais e visitas.

Tabela 4 - Resultado estatístico de uma one-way ANOVA da interação entre áreas.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	10
1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Justificativa	11
1.2. Objetivos	12
1.2.1. Objetivo geral.....	12
1.2.2. Objetivos específicos	12
1.3. Hipóteses.....	12
CAPÍTULO II.....	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1. Neurofisiologia da atenção e memória	14
2.2. Modificações corticais relacionadas com o déficit de atenção/hiperatividade	18
2.3. Relações da percepção do tempo com o déficit de atenção/hiperatividade	21
2.4. Evidências da eletroencefalografia no déficit de atenção/hiperatividade	24
2.5. Tratamento para o TDAH	27
CAPÍTULO III	33
3. MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1. Amostra	33
3.2. Procedimento experimental	33
3.3. Tarefa de estimativa do tempo.....	34
3.4. Registo da estimativa do tempo.....	35
3.5. Análise da estimativa do tempo e EEG	35
3.6. Aquisição do sinal eletroencefalográfico	36
3.7. Processamento dos dados	37
3.8. Análise estatística	38
CAPÍTULO IV.....	40
4. RESULTADOS	40
4.1. Desempenho dos participantes	40
4.2. Razão da estimativa da duração do estímulo.....	41
4.3. Probabilidade do efeito do treinamento no desempenho da tarefa.....	42
4.4. Comportamento cognitivo	43
4.5. Resultado eletrofisiológico	44
4.6. Probabilidade do efeito do treinamento na modulação da atividade cortical	49

CAPÍTULO V	52
5. DISCUSSÃO	52
CAPÍTULO VI.....	58
6. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	70

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

Todos nós somos capazes de estimar o tempo, no entanto, não existem receptores sensoriais exclusivos que nos possibilite perceber o tempo da mesma forma que percebemos uma cor ou o movimento de um objeto por exemplo (Mauk e Buonomo, 2004). Contudo, dispomos de mecanismos neurais que nos proporcionam estimar ou perceber o tempo de forma subjetiva, logo, distorções da interpretação temporal podem estar associadas ao ambiente, a ocasião ou até mesmo por doenças ou transtornos neuropsicológicos (Fontes *et al.*, 2016).

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neurobiológica caracterizada com graus variáveis de desatenção, hiperatividade e impulsividade (Sonuga-Barke, 2005). São considerados para o tratamento ou controle dos sintomas característicos do TDAH terapia medicamentosa (fármacos estimulantes como metilfenidato e anfetaminas e fármacos não estimulantes como atomexina e guanfacina), terapia comportamental (terapia cognitivo-comportamental, terapia comportamental dialética e coaching) ou sua combinação (Solanto *et al.*, 2008).

Embora haja evidências para a influência de fatores genéticos, biológicos e ambientais, os mecanismos neurais desse transtorno ainda não estão completamente elucidados (Stefanatos e Baron, 2007). Tem sido evidenciado que alterações corticais frontais estejam relacionadas com características comportamentais consistentes com o perfil do TDAH (Fletcher e Henson, 2001; Bonini *et al.*, 2014). Estudos envolvendo indivíduos com TDAH indicam que há uma hipoatividade da região frontal envolvendo regiões como o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) e córtex pré-frontal ventrolateral (CPF VL) (Stuss e Levine,

2002; Casey *et al.*, 2007). O CPFDL tem sido relacionado ao foco da atenção e as funções executivas, enquanto que o CPFVL tem sido associado a inibição motora (Cepeda *et al.*, 2010; Noreika *et al.*, 2013), logo alterações nestas regiões corticais tem sido implicadas nos sintomas do TDAH, tais como dificuldade de sustentar a atenção em tarefas complexas, falta de flexibilidade cognitiva, agitação motora e ineficiência em processar intervalos de tempo (Nigg e Casey, 2005; Masatlioglu *et al.*, 2016).

O processamento da informação temporal inclui a associação de circuitos corticais como os núcleos da base, cerebelo e hipocampo (Meck, 2005). Além disso, o córtex pré-frontal também tem um papel relevante na percepção do tempo, principalmente em intervalos longos, que além do processamento temporal, também requerem atenção sustentada ou memória de trabalho (Toplak *et al.*, 2006). Tem sido demonstrado que o córtex pré-frontal é ativado em tarefas de intervalo de tempo mais frequentemente que outras áreas cerebrais (Mangels e Ivry, 1998; Koch e Tsuchiya, 2007; Ivry e Schlerf, 2008), além disso, evidências comportamentais mostram que a memória de trabalho e a mensuração do tempo baseiam-se nos mesmos recursos cognitivos, demonstrando a relação destes dois tipos de processamento (Grondin, 2010).

Embora os estudos visem responder a participação das áreas corticais na percepção do tempo, até o momento não é sabido se a aplicação de tarefas de percepção temporal induz mudanças no córtex pré-frontal que permita melhorar o nível de sintomas cognitivos causados pelo TDAH. Dessa forma, este estudo investigou a influência do treinamento de estimativa do tempo no córtex pré-frontal de sujeitos com TDAH.

1.1. Justificativa

O estudo se justifica em função do aprimoramento de pesquisas relacionadas a compreender as alterações na percepção do tempo que acomete indivíduos com TDAH. Desse modo, o estudo poderá fornecer uma ferramenta de intervenção não invasiva em pacientes com TDAH e conseqüentemente, favorecer a resposta cognitiva destes pacientes.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo geral

Investigar as modificações corticais quando participantes com TDAH realizam uma tarefa de percepção do tempo.

1.2.2. Objetivos específicos

- Analisar a atividade cortical por meio da potência absoluta das oscilações da banda teta em tarefas de estimativa do tempo;
- Examinar se há relação entre o treinamento de estimativa do tempo e melhora no desempenho cognitivo do paciente com TDAH por meio de aplicação da Escala de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade – Versão Adultos e Adolescentes;
- Averiguar se há associação entre treinamento de tarefa de estimativa do tempo e desempenho na tarefa por meio da avaliação do erro absoluto e erro relativo.

1.3. Hipóteses

H1: O treinamento de estimativa do tempo promove modulação no córtex pré-frontal dorsolateral e córtex pré-frontal ventrolateral;

H2: O treinamento de estimativa do tempo implica em melhora dos sintomas cognitivos apresentados pelos sujeitos com TDAH;

H3: O treinamento de estimativa do tempo poderá fornecer uma ferramenta de intervenção em pacientes com TDAH.

CAPÍTULO II

2. Referencial Teórico

2.1. Neurofisiologia da atenção e memória

A atenção tem sido definida como a capacidade do indivíduo em responder a estímulos que são predominantemente mais significativos em relação a outros, ou seja, selecionamos os estímulos que serão analisados em detalhes e consideramos qual guiará o comportamento (Greven *et al.*, 2015). Estudos têm avaliado como a atenção seleciona uma informação diante de uma grande quantidade de entradas sensoriais e fluxos de memória (Dresp-Langley e Durup, 2012; Bor e Seth, 2012). Assim, acredita-se que ao estabelecer uma informação específica, a atenção diminui a entrada da quantidade de outra informação, retém e alonga a informação selecionada, a qual pode ser combinada com outras informações com o intuito de gerar a percepção (Corbetta *et al.*, 2000). Dessa forma, a atenção é relevante para compreender as funções cognitivas e os processos perceptivos em geral (Wilens *et al.*, 2009).

Há quatro tipos de atenção reconhecidas, classificadas quanto aos mecanismos utilizados pelos indivíduos e quanto ao nível de controle (Corbetta, 1998). O primeiro tipo de atenção é a atenção seletiva, este tipo de atenção diz respeito à capacidade que um indivíduo tem para dar resposta a questões específicas, abandonando o foco em tarefas que não são necessárias para a realização do objetivo pretendido (Arnsten e Rubia, 2012). O segundo tipo refere-se à atenção sustentada, que consiste na atenção que é dada quando uma pessoa precisa

se manter consciente sobre os requisitos para realizar determinada atividade e para realizá-la por um longo período de tempo (Antshel e Barkley, 2008). O terceiro tipo diz respeito à atenção alternada que, como o nome indica, refere-se à capacidade de uma pessoa para atender ao menos dois estímulos simultaneamente (Frodl e Skokauskas, 2012). O quarto tipo é chamada de atenção concentrada, caracterizada pela concentração em apenas uma atividade, excluindo todos os estímulos ao redor. Essa atenção é usada quando focamos a atenção em um único objeto de trabalho (Evans *et al.*, 2017).

Outros tipos de atenção, além das apresentadas, também são considerados, a saber: atenção involuntária e voluntária (Cepeda *et al.*, 2010). A atenção involuntária é aquela que nos despertada a eventos inesperados no ambiente (Pourtois *et al.*, 2013). Enquanto, a atenção voluntária, relaciona-se a seleção consciente numa determinada ação, estando diretamente relacionada com as motivações, expectativas e interesses (Hale *et al.*, 2009). Dessa forma, os mecanismos atencionais atuam de forma dinâmica, organizando os processos mentais que podem ser influenciados pela motivação, características do estímulo, estado emocional, expectativa, relevância da tarefa desempenhada e experiências anteriores (Hervey *et al.*, 2004). Em estudos realizados com macacos, tem sido observado que a atenção afeta áreas cerebrais que processam as características dos estímulos como movimento, forma, cor e textura (Nigg e Casey, 2005; Nigg, 2013). Quando a atenção é dirigida para um único estímulo do campo visual, por exemplo, há um aumento na taxa de disparo de neurônios, dessa forma, uma facilitação das respostas dos neurônios corticais tanto nas áreas associativas quanto sensoriais (Pennington, 2005).

Em relação a funcionalidade do sistema nervoso no processo de atenção, compreende-se que a formação reticular é responsável pela tenacidade, ou seja, regula o estado de alerta e subsidia o mecanismo atencional (Rosenthal *et al.*, 2006). Da formação reticular ascendem fibras para estruturas diencefálicas e corticais levando as informações

provindas dos receptores sensoriais, tornando-se assim, uma estrutura mediadora entre os estímulos externos e internos e possibilitando a manutenção do estado de alerta, ativação cortical e a tomada de decisão (Gazzaley e Nobre, 2012). Além do mais, a formação do foco de atenção é controlada pelo circuito retículo-tálamo-cortical (Cepeda e Cepeda, 2000). O tálamo seleciona os estímulos externos que serão processados e passa para o córtex que faz o processamento de tais estímulos (Polanczyk *et al.*, 2007). O sistema nervoso afeta esse circuito pela via mesotalâmica, através dos neurônios dopaminérgicos em direção ao núcleo reticular talâmico (Gibney *et al.*, 2002). Quando a dopamina inibe o núcleo reticular talâmico pela modulação da ação inibitória do Ácido Gama Amino Butílico (GABA), sua redução provoca alterações nestes núcleos e, essas alterações afetam o grau de focalização da atenção realizado pelo circuito tálamo-cortical, o que compromete o processamento da atenção (Kéri, 2003).

Os processos de atenção e da seleção dos estímulos são cruciais durante a codificação para a memória, portanto, entram no sistema apenas informações efetivamente relevantes retidas anteriormente, que têm um nível de expectativa para ocorrer (Hadar *et al.*, 2016). Conceitualmente, a memória pode ser definida como um mecanismo dinâmico associado a recuperação e retenção da informação sobre a experiência passada (Wang, 2013). Logo, os elementos atencionais associados podem contribuir amplamente para o bom desempenho da memória, ou seja, qualquer prejuízo no sistema de processamento atencional pode refletir no processamento da memória, ao mesmo tempo que o treinamento prévio da rede neural pode interferir na funcionalidade dos processos atencionais (McCabe *et al.*, 2010).

A memória, em relação ao tempo de armazenamento das informações, pode ser classificada em memória de trabalho, memória de curto prazo e memória de longo prazo (Chorowski *et al.*, 2015). A memória de trabalho, atua no momento em que a informação está sendo adquirida, retém essa informação por alguns segundos e a destina para ser guardada por

períodos mais longos ou a descarta (Teki *et al.*, 2012). A memória de curto prazo trabalha com informações por algumas horas até que sejam gravadas de forma definitiva. A memória de longo prazo é aquela que retém definitivamente a informação, permitindo sua recuperação ou evocação, nela estão contidos todos os nossos dados autobiográficos e todo nosso conhecimento (Reinhardt e Reinhardt, 2013).

Ainda não são reconhecidos definitivamente os mecanismos no qual o sistema nervoso adquire, armazena e evoca as informações (Pironti *et al.*, 2016). Alguns modelos propõem que a informação seria guardada em circuitos elétricos cerebrais (Barkley *et al.*, 1992; Baddeley, 2000). Evidência desse mecanismo é alcançada pela existência de conexões neuronais recorrentes (Szobot, 2001) sendo possível que esse mecanismo esteja presente na manutenção das informações nas memórias de trabalho e de curto prazo (Cubillo *et al.*, 2012). O segundo modelo baseia-se na produção de substâncias químicas que conteriam um código relacionado às informações, esse modelo supõe que os neurônios possam sintetizar ácido ribonucleico (ARN), e que esta substância, conteria um código da memória da mesma forma que o ácido desoxirribonucleico (ADN) contém a codificação genética (Burr e Morrone, 2006). Outro modelo pressupõe a alteração das conexões entre os neurônios, sendo denominado modelo conexionista, ou seja, todos os neurônios emitem ramificações que se comunicam com outros neurônios, tendo umas, caráter estimulante e outras, caráter inibitório para a célula a que se destinam (Rubia *et al.*, 2009). Haveria então alteração da função sináptica criando novos circuitos neuronais e seriam esses circuitos que codificariam as informações, portanto, esse modelo tornou-se bastante plausível depois que se comprovou experimentalmente, o aumento da resposta sináptica com a aplicação de estímulos repetitivos (Wiener *et al.*, 2010).

O processo neural de formação da memória também não é bem estabelecido, mas acredita-se que diferentes áreas cerebrais processam diferentes tipos de memória (Helene e

Xavier, 2003). Na esquizofrenia, por exemplo, há alterações congênitas do córtex pré-frontal anterolateral, e, em consequência, da memória de trabalho os pacientes têm dificuldade em distinguir um estímulo de outros (Bisley e Goldberg, 2010). Lesões de origem vascular ou tumoral em regiões do córtex pré-frontal causam muitas vezes alterações na capacidade de realizar julgamentos de valores, ou seja, os sujeitos não conseguem distinguir algo que lhes é prejudicial de algo que lhes causa benefícios, e cometem atos muitas vezes insensatos, ainda que sua inteligência seja normal (Kanai e Rees, 2011). Lesões do córtex parietal ou temporal são acompanhadas de uma perda de tipos de memória circunscrita como, por exemplo, a de nomes de pessoas, lugares ou objetos (Burrard-Lucas *et al.*, 2013).

2.2. Modificações corticais relacionadas com o déficit de atenção/hiperatividade

O funcionamento e desenvolvimento cortical é determinado tanto por fatores hereditários quanto genéticos e ambientais (González-Castro *et al.*, 2013). Dessa forma, experiências vividas, lesões ou algumas doenças e condições podem levar a modificações corticais, que alteram o funcionamento adequado e coordenado do cérebro, como tem sido evidenciado em indivíduos com TDAH (Mccarthy *et al.*, 2013).

Alguns sintomas associados ao TDAH têm sido relacionados a assimetria na estrutura cortical, especificamente do córtex pré-frontal (Helene e Xavier, 2003). O córtex pré-frontal, que ocupa quase 50% da massa total do córtex (Kandel, 2006), mantém relações múltiplas e quase sempre recíprocas com inúmeras outras estruturas encefálicas (Durston *et al.*, 2007). Pesquisadores como Barkley (1997), Barnett *et al.* (2001) e Mattos *et al.* (2003) têm sugerido que uma alteração no funcionamento do córtex pré-frontal e de suas conexões com a rede subcortical podem ser responsáveis pelo quadro clínico do TDAH.

Os sintomas relacionados a disfunção executiva como a incapacidade de sustentar a atenção e a dificuldade de resolução de problemas por exemplo, relaciona-se com a região

dorsolateral do córtex pré-frontal; os sintomas relacionados a hiperatividade também estão ligados ao córtex pré-frontal, através das suas conexões com centros corticais e subcorticais importantes para o controle de movimento (Vanhelst *et al.*, 2016).

Estudo aponta que sujeitos com TDAH apresentam uma baixa atividade nos circuitos de ativação do córtex pré-frontal, ao ser uma região complexa, pode levar a quadros heterogêneos, com diversas formas de apresentação clínica (Toplak *et al.*, 2003). Pesquisas com ressonância magnética funcional (MRI), indicaram a diminuição de atividade neural na região pré-frontal, córtex cingular anterior e nos núcleos da base de pacientes com TDAH (Petersen e Posner, 2012; Vidal *et al.*, 2014). Outras regiões cerebrais e cerebelares também sem sido relacionadas com o TDAH, em especial, o lobo parietal, lobo occipital, lobo temporal, e ventrículos laterais (Neuper e Pfurtscheller, 2001).

Estudos anatômicos, sugerem ainda diminuições generalizadas no volume do cérebro e cerebelo, enquanto pesquisas de imagem, demonstram que sujeitos com TDAH ativam áreas mais difusas durante a execução de tarefas cognitivas (Baddeley, 2000; Sagvolden *et al.*, 2009; Wilens *et al.*, 2009). Além disso, ocorre hipoativação do córtex frontal, do córtex cingulado ântero dorsal e núcleos da base, com diminuição da espessura cortical das regiões relacionadas ao processamento do controle cognitivo e da atenção, incluindo o córtex cingulado anterior e o lobo frontal (Walsh, 2003).

Uma meta-análise mostrou que as áreas do cérebro que apresentam as maiores reduções de área ou de volume nos sujeitos com TDAH, quando comparados com sujeitos controle, incluem algumas regiões especificamente envolvidas no controle e na organização dos movimentos, bem como todo o volume de hemisfério cerebral direito (Valera *et al.*, 2007). Contudo, a maioria dos estudos eram baseados na abordagem de uma área de interesse específica e concentravam em poucas estruturas cerebrais relativamente fáceis de medir (Vitiello, 2001; Biederman e Faraone, 2005). Uma meta-análise de estudos *morfométricos*

voxel a voxel revelou que somente a perda de volume do putâmen direito era significativa em todos os estudos, embora essa conclusão permaneça provisória em vista do número limitado (sete) de estudos disponíveis (Ellison-Wright *et al.*, 2008).

Hoogman *et al.* (2017) investigaram as possíveis diferenças estruturais em crianças e adultos com e sem TDAH. Para esta proposição, os pesquisadores analisaram ressonâncias magnéticas de 1.713 indivíduos com diagnóstico de TDAH e 1.529 indivíduos sem o TDAH entre 4 e 63 anos e mediram o volume total de seu cérebro e o de sete regiões que poderiam estar vinculadas ao TDAH. Os resultados confirmaram que as pessoas com TDAH têm diferenças na estrutura cerebral, sugerindo que o TDAH é um transtorno cortical.

Em relação a função motora, as pesquisas sugerem que a imaturidade motora em crianças com TDAH pode estar associada a um atraso na maturação cerebral (Konrad e Eickhoff, 2010). Pesquisadores compararam 223 crianças com TDAH e 223 controles com desenvolvimento típico, utilizando exames de ressonância magnética e estimaram a espessura cortical em vários pontos cerebrais. Eles derivaram a idade para atingir o pico de espessura cortical e a utilizaram como um índice de maturação cortical. Embora o progresso da maturação tenha sido similar em ambos os grupos, as crianças com TDAH apresentaram um atraso em torno de três anos para atingir o pico de espessura na maior parte do cérebro, o que foi mais proeminente em regiões pré-frontais (Dickstein *et al.*, 2006).

O córtex pré-frontal é a sede do funcionamento executivo, com forte influência na atenção, no autocontrole, e em mecanismos de gratificação (Faraone, 2010). Embora sejam categorizadas de forma diversa por vários autores, considera-se que as funções executivas englobem a capacidade de inibição do comportamento, o autocontrole, o gerenciamento emocional, a memória de trabalho, a atenção, e o planejamento (Barkley, *et al.*, 2008). Logo, disfunções executivas podem estar relacionadas com o transtorno do déficit de atenção com

ou sem hiperatividade e causam dificuldades com a tomada de decisões, memória operacional, fluência verbal e flexibilidade cognitiva (Haw e Rabin, 2009).

Estudos genéticos demonstraram que a maioria dos genes específicos implicados no TDAH codifica sistemas de sinais de catecolaminas e incluem o transportador de dopamina (DAT), transportador de noradrenalina (NET), receptores dopaminérgicos D4 e D5, dopamina b-hidroxilase e a proteína-25 (SNAP-25) que facilitam a liberação dos neurotransmissores implicados no TDAH (Yang et al., 2004; Faraone *et al.*, 2005).

2.3. Relações da percepção do tempo com o déficit de atenção/hiperatividade

A percepção do tempo é fundamental para a experiência e para todas as atividades realizadas pelo ser humano (Block e Gruber, 2014). Por meio da percepção temporal, podemos perceber e representar o tempo, permitindo a organização sequencial de ações e eventos (Matthews e Meck, 2014). O modelo de relógio interno propõe que a duração de um intervalo de tempo é o exemplo de modelo do relógio interno mediante a “Teoria da Expectativa Escalar” (TEE) (Treisman, 1963; Phillips, 2012). O modelo TEE consiste de três fases: um marcapasso-acumulador, um sistema de memória, e um sistema de comparação ou de decisão (Phillips, 2012; Wearden e Ferrara, 1993). Dessa forma, este tipo de relógio funciona de modo sincronizado e sistemático, ou seja, considera o tempo da duração de um estímulo T1 e compara este estímulo com a duração de um outro estímulo T2 (i.e.; se os comprimentos são iguais ou diferentes). Quando o estímulo T1 se inicia, faz com que "pulsos" do relógio interno, passem do marcapasso ao acumulador, tal deslocamento do estímulo causa a interrupção de outros impulsos, assim, a acumulação de pulsos no acumulador é interrompida. Logo, o sistema de memória verifica se as representações das durações recebidas serão armazenadas na memória de curto prazo ou na memória de longo prazo. Com

o sistema de memória, a duração do primeiro estímulo T1 poderá ser armazenada até o segundo estímulo T2 apresentar-se, para que ocorra a comparação entre os dois estímulos e uma resposta seja executada (Wearden e Ferrara, 1993; Wittmann *et al.*, 2011).

Em relação ao TDAH, tem sido observado um comportamento acelerado do relógio interno, o qual provoca uma alteração na capacidade de determinar intervalos de tempo (Vidal *et al.*, 2014). Hwang-Gu e Gau (2015), demonstraram uma subestimação do tempo objetivo em tarefas de estimativa verbal e capacidade de atenção sustentada, isto por avaliação envolvendo entrevistas psiquiátricas, tarefas de estimativa verbal, tarefas de reprodução tempo (com intervalos de tempo de 5s, 12s e 17s) e testes de inteligência. As evidências para este processo podem estar associadas a deficiência no processo cognitivo de atenção sustentada para um potencial estímulo em desempenho de tarefa (Rullmann *et al.*, 2009), bem como possíveis déficits na transmissão e conexões neurais, como por exemplo, a conexão fronto-estriatal (Hikosaka *et al.*, 1998). O resultado pode ser de recrutamento pré-frontal ineficiente para mudar e/ou manter o controle comportamental em diferentes contextos (Jeste *et al.*, 2015). Geralmente, isto se manifesta com atenção sustentada pobre em tarefas complexas (mudanças ambientais não são processadas adequadamente); respostas lentas em contextos de decisão rápida (falhas na computação de novas informações); dificuldades em saltar de uma resposta a outra e resposta ineficiente para mudar reforços ou aprender contextos (Singh *et al.*, 2006).

Em uma revisão, Noreika *et al.* (2013) e Pan *et al.* (2015) desenvolveram questionamentos e analisaram pesquisas envolvendo a determinação de características comportamentais em relação ao desempenho em função do intervalo de tempo, com base em aspectos neurofuncionais e genéticos do sistema dopaminérgico. Os resultados demonstraram que pacientes com TDAH apresentam prejuízos em três grandes domínios do tempo, ou seja, no tempo motor e no tempo de percepção de estímulos sonoros e visuais, que abrangem os

intervalos que vão de milissegundos a minutos. As deficiências mais significativas no TDAH são encontradas em sincronização sensório motora, tarefas de discriminação temporal e reprodução do tempo, para dar suporte as evidências, houve acompanhamento de ferramentas de neuroimagem para avaliar o comportamento neuroanatômico nas execuções das tarefas (Hancock e Rausch, 2010).

Em adultos saudáveis, as regiões cerebrais comumente associadas ao processamento temporal são o córtex frontal, núcleos basais (NB) e o cerebelo, tanto para curtos quanto longos intervalos de tempo (Ivry e Spencer, 2004). A percepção do tempo envolve frequentemente a apresentação de pares de estímulos com duração relativamente curta (geralmente em milissegundos) para o assunto que lhes permitam avaliar as diferenças na duração desses intervalos (Wiener *et al.*, 2010). Geralmente, em tarefas de discriminação de duração o indivíduo com TDAH têm limiares diferenciais mais altos, entre os milissegundos para segundos intervalos de duração do estímulo, em ambas as modalidades auditivas e visuais (Pollak *et al.*, 2009). Durante procedimentos de estimativa temporal, foi observado que em algumas ocasiões, àqueles com TDAH tendem a subestimar as durações e apresentam maior variabilidade na interpretação do intervalo de tempo (Braun *et al.*, 2015).

Uma meta-análise com 283 estudos indica uma diferença significativa na variabilidade intraindividual do tempo de reação de pacientes com TDAH quando comparados a controles, com tamanhos de efeito de magnitude média a grande. Os resultados indicam que, ao contrário do que é demonstrado em estudos anteriores, quando considerada a maior variabilidade, pacientes com TDAH não apresentam tempos de reação mais longos (Kofler *et al.*, 2013). Diferenças entre TDAH e controles na variabilidade intraindividual no tempo de reação tendem a diminuir ou desaparecer quando o estímulo apresentado é mais rápido ou quando há recompensas, sugerindo que déficits energéticos possam estar associados (Kuntsi e Klein, 2012). Assim, esse resultado pode ser interpretado como um déficit no fator

de estado “excitação” do Modelo Cognitivo Energético, que se refere à prontidão ou capacidade do indivíduo de manter-se alerta para responder aos estímulos (Kuntsi *et al.*, 2013).

Também tem sido argumentado que anormalidades nas funções de temporização são fundamentais para a impulsividade, uma característica do TDAH (Noreika *et al.*, 2013). Por exemplo, alguns comportamentos impulsivos em indivíduos com TDAH pode indicar uma limitação de adaptar-se a exigências de temporização ambientais (Vidal, 2014). Sujeitos impulsivos tendem frequentemente a apresentar menor capacidade de discriminação/comparação de intervalos de tempo, subreproduzem ou superestimam intervalos de tempo (Rullman *et al.*, 2009). Além disso, as dificuldades de chegar a compromissos no tempo, mau planejamento e tendências de renunciar a recompensas maiores por recompensas imediatas tem sido relacionado aos déficits temporais (Nigg, 2013).

2.4. Evidências da eletroencefalografia no déficit de atenção/hiperatividade

Eletroencefalografia (EEG) é uma técnica não invasiva sensível à atividade elétrica neuronal, refletindo as oscilações sincronizadas e dessincronizadas da atividade cortical global do cérebro (Eichelbaum *et al.*, 2014). O registro da atividade elétrica pode ser efetuado na superfície do couro cabeludo, mais raramente e em casos específicos, intracranial, na superfície de uma região cerebral (Westover *et al.*, 2015). Para compreender melhor este sistema, Jasper, em 1958, sugeriu um padrão para a colocação dos elétrodos – o Sistema Internacional 10-20 da Colocação de Eletrodos. O termo “10-20” refere-se à colocação de eletrodos colocados 10% ou 20% da distância total entre específicas localizações cranianas (Loo *et al.*, 2016). Na prática clínica, o mapeamento cerebral é essencial para o diagnóstico de

doenças neurológicas (Jeste *et al.*, 2015), inclusive pacientes com TDAH (Chabot e Serfontein, 1996).

Quando se analisa a atividade eletroencefalográfica, muitas vezes olha-se para a atividade dentro de uma banda de frequência específica (Szurhaj *et al.*, 2003). Nota-se que as ondas do EEG são uma mistura de diferentes bandas de frequência transformadas e quantificadas para posterior análise (Bucci e Galderisi, 2011). Embora seja possível decompor o sinal EEG em diferentes bandas de frequência, elas são parte de um ambiente dinâmico que atua em conjunto, permitindo que determinadas características cognitivas e comportamentais sejam associadas a uma banda de frequência (Boutros *et al.*, 2012).

As bandas de frequências clássicas, comumente estudadas são de menor para maior frequência: delta (0,1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (14-30 Hz), e gama (> 30 Hz) (Loo e Barkley, 2005). A potência absoluta do EEG, gravado a partir de um eletrodo ligado ao couro cabeludo é calculado em uma determinada faixa de frequência como a soma do quadrado da amplitude dos harmônicos nesta banda (Loo e Lenartowicz, 2016). A potência relativa é representada pela estimativa da relação entre a potência absoluta em cada banda e a potência total dos sinais dos eletrodos (Jeste *et al.*, 2015). No contexto de TDAH, as bandas mais utilizadas são a teta e beta (Bucci e Galderisi, 2011).

A atividade da banda teta está relacionada à comunicação córtico-hipocampal durante o processo de codificação da informação, aumentando a atividade de acordo com a carga de memória (Boonstra *et al.*, 2013). O primeiro estudo a relacionar a banda teta e a eletroencefalografia (EEG) cortical com aprendizagem condicionante foi descrito por Morrel (1961). Em seguida, Elazar e Adey (1967) demonstraram que atividade teta está envolvida no processo de aprendizagem e memória, pois durante o treinamento cognitivo de uma tarefa de memória espacial, foi observado alterações na faixa de frequência teta na região do hipocampo. A atividade banda teta promove a interpretação da integração de mecanismos

neurais durante o processamento de informação, com vias que conectam o neocórtex e hipocampo durante o processo de consolidação da memória (Vertes *et al.*, 2004; Buzsaki e Draguhn, 2004). Além disso, um grande número de regiões pode contribuir para a formação do ritmo teta, desde regiões corticais e subcorticais, tais como área septal medial, núcleo supramamilar e córtex entorrinal (Hasselmo e Stern, 2014).

Estudo têm verificado que a presença de alterações no sinal do EEG é frequente em pacientes com TDAH quando comparados com a população em geral (Arns *et al.*, 2009). Pierce *et al.* (2003), informaram que a elevada potência de teta, a redução da potência de alfa e beta, e o aumento na relação teta / alfa no EEG em estado de repouso, foram os achados mais comuns associados com TDAH. Os autores concluíram que a potência de teta elevada e a redução da potência de alfa e beta é o achado mais confiável associado com TDAH. Chabot e Sterfontein (1996), revelaram diferenças no EEG entre 407 crianças diagnosticadas com TDAH. Os indivíduos com TDAH mostraram aumento da potência absoluta e relativa na banda teta nas regiões frontais do cérebro, e apresentaram desaceleração cortical no EEG durante a realização de diferentes tarefas e sob diferentes condições. Isso ocasionou um aumento significativo na atividade nas frequências mais baixas de EEG, principalmente na faixa teta, e reduções nas amplitudes beta sem intervalos.

Clarke *et al.* (2001), investigaram as diferenças eletroencefalográficas entre 18 crianças hiperativas e 18 indivíduos normais com idade correspondente. Nas bandas do EEG, exceto delta, a condição com os olhos fechados mostrou maior nível de energia que a condição com os olhos abertos. As crianças hiperativas tinham menor energia nas bandas alfa e beta que os controles. Matousek e Petérsen (1983), investigaram 38 crianças com disfunção cerebral mínima ou déficit de atenção, e indivíduos controle. O EEG foi registrado durante uma condição de repouso com os olhos fechados e os resultados indicaram que as maiores

medidas de correlação com a disfunção cerebral mínima foram a atividade delta nas regiões posteriores e a relação teta/alfa.

Em semelhança com o que acontece nas crianças, os adolescentes com TDAH apresentaram níveis mais elevados da atividade teta e maior relação teta/beta ao longo do desenvolvimento, que permanecem anormalmente elevados na idade adulta (Pierce *et al.*, 2003). A atividade beta também estava significativamente reduzida entre os adolescentes com TDAH quando comparados a controles normais; no entanto, esta normaliza na idade adulta, exceto nas regiões corticais posteriores (Boutros *et al.*, 2012). Loo *et al.* (2009), conferiram que a energia na faixa alfa de 8Hz a 10Hz é atenuada no TDAH, sugerindo que esta diminuição pode ser um importante marcador neurofisiológico em adultos com TDAH. Esta atenuação é observada durante uma grande variedade de tarefas, é globalmente distribuída, e muito provavelmente representa a exigência das tarefas de atenção. A redução da energia alfa está também associada com a expectativa e preparação do córtex visual para o processamento de estímulos visuais recebidos. Em conjunto, estes achados sugerem que a atenuação da energia alfa está associada com aumento da excitação cortical.

Lazzaro *et al.* (1999), investigaram as diferenças eletroencefalográficas em adolescentes do sexo masculino com um diagnóstico de TDAH e controles. O grupo com TDAH apresentou maior aumento da atividade teta absoluta nas regiões frontais e uma diminuição de beta relativa nas regiões posteriores. Estes resultados indicam a continuação do aumento da atividade das ondas lentas nos adolescentes com TDAH e a presença de um estado de hipoexcitação neste grupo clínico.

Lubar (1991), avaliou a relação teta/beta durante uma tarefa de desenho, na qual o grupo com TDAH tinha uma maior relação em todos os locais em comparação com o grupo controle, sendo que a maior diferença foi verificada nas regiões frontais. Num estudo de Monastra *et al.* (1999) foram estudados 482 indivíduos entre os 6 e os 30 anos. Os resultados

indicaram que a relação teta/beta foi maior nos indivíduos com TDAH que nos controles. Os estudos em adultos confirmaram que a relação teta/beta permanece elevada no TDAH desde a infância até à vida adulta, indicando alguma especificidade para este marcador no TDAH.

2.5. Tratamento para o TDAH

O TDAH possui componentes neurobiológicos, comportamentais, emocionais e de aprendizagem (Solanto *et al.*, 2010), assim, o tratamento deve contemplar o transtorno de forma integral, para que seja alcançado os resultados desejados a curto, médio e longo prazo (Gibbins e Weiss, 2007). Terapia medicamentosa, terapia comportamental ou sua combinação, são algumas das opções de terapias existentes para tratamento dos sintomas cognitivos e comportamentais do TDAH (Solanto *et al.*, 2008).

Entre os medicamentos aprovados para o tratamento do TDAH estão os estimulantes (considerados agentes de primeira linha), como metilfenidato e anfetaminas, e não estimulantes (considerados agentes alternativos), como atomoxetina e agonistas α -2 de liberação prolongada (guanfacina e clonidina) (Faraone e Glatt, 2010). Antidepressivos tricíclicos, α -2 agonistas de liberação imediata e bupropiom têm sido usados para tratar TDAH (Safren *et al.*, 2005), no entanto, eles são usados somente se os medicamentos citados acima não mostrarem benefício ou não puderem ser usados (Prince *et al.*, 2006).

Os medicamentos estimulantes interagem e inibem o transportador de DAT-1 e NET, inibindo a recaptção de dopamina e noradrenalina (Advokat, 2010). Ambos os estimulantes inibem a monoamina oxidase, a enzima que metaboliza essas catecolaminas; entretanto, a anfetamina é a mais potente dos dois (Advokat, 2009). Assim, o efeito dos estimulantes é retificar o nível de neurotransmissores, como dopamina e noradrenalina, na sinapse (Smith e Farah, 2011). Considerando que os indivíduos acometidos com o TDAH apresentam níveis de

dopamina e noradrenalina diminuídos, o metilfenidato e as anfetaminas tem sido considerados igualmente eficazes para o tratamento do TDAH (Gamo *et al.*, 2010).

Apesar de serem considerados agentes de primeira linha, os medicamentos estimulantes podem não ser adequados para quase 30% dos pacientes com TDAH (Biederman, 2003). A baixa responsividade ou até mesmo a ausência de responsividade a medicação; a intolerância aos efeitos colaterais (por exemplo, insônia); presença de problemas médicos, como transtornos psiquiátricos, cardiovasculares ou tiques (Frodl, 2010); e a não aceitação da família em relação ao uso de substâncias controladas podem exigir agentes alternativos não estimulantes tanto para reposição de estimulantes quanto para adjuvantes no tratamento do TDAH (Faraone *et al.*, 2008). Os não-estimulantes aprovados são a atomoxetina (Strattera) e clonidina, agonistas de α -2 de liberação prolongada (Kapvay) e guanfacina (Intuniv) (Faraone e Glatt, 2010).

A atomoxetina (Strattera) pode ser utilizada para o tratamento do TDAH em crianças, adolescentes e adultos (Waxmonsky, 2005). A atomoxetina aumenta a disponibilidade de noradrenalina e dopamina nas sinapses do córtex pré-frontal para melhorar função dessa região cortical em pacientes com TDAH (Wernicke e Kratochvil, 2002). A guanfacina e a clonidina atuam nos receptores α 2 pré-sinápticos e pós-sinápticos presentes nas células neuronais (Rains *et al.*, 2006). Como se acredita que a melhora dos sintomas de TDAH dependa da estimulação de receptores α 2A pós-sinápticos e que a guanfacina seja mais seletiva do que a clonidina nesses receptores, ela pode mostrar melhor eficácia do que a clonidina (Pliszka, 2003).

Embora a terapia medicamentosa seja considerada a primeira escolha para o TDAH em adultos, as abordagens farmacológicas nem sempre são suficientes, uma variedade de fatores pode limitar a eficácia do tratamento medicamentoso (Modesto-Lowe, 2012). Alguns pacientes com TDAH cumprem mal o protocolo, outros pacientes apresentam sintomas

significativos, apesar do uso de medicamentos psicotrópicos (Knouse e Safren, 2010), e 20-50% apresentam efeitos adversos do tratamento medicamentoso (Pliszka, 2007). Outros fatores incluem a alta prevalência de comorbidades associados ao TDAH em adultos, 70-75% dos pacientes apresentam comorbidades e variáveis de antecedentes psicológicos que contribuem para a persistência do transtorno (Faraone *et al.*, 2008). Em todos esses casos, a Aliança de Recursos Canadenses para o TDAH (Canadian ADHD Resource Alliance) a Associação Britânica de Psicofarmacologia (Nutt *et al.*, 2007); a Rede Europeia Adulta de TDAH (Kooij *et al.*, 2010) e o Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE, 2008), recomendam o tratamento multimodal que inclui o tratamento psicológico.

O primeiro estudo publicado sobre o tratamento psicológico individual do TDAH em adultos foi feito por Wilens (1999), no qual os indivíduos foram submetidos a 36 sessões de terapia cognitiva individual baseadas no manejo de reações emocionais. O estudo foi composto por 26 pacientes em terapia medicamentosa, sem grupo controle, entretanto apesar dos resultados demonstrarem melhora de 33% nos sintomas do TDAH houveram limitações no estudo que não permitem generalizar os resultados, como amostra pequena, a falta de um estudo de acompanhamento e baixa validade interna devido à ausência de um grupo controle.

Em seguida, Wiggins (1999) publicou pela primeira vez estudo com terapia de grupo. O objetivo foi estudar os efeitos da psicoeducação sobre os sintomas do TDAH em uma amostra de 17 sujeitos. Os resultados, avaliados por autorrelato, indicaram diminuição da desorganização, desatenção e labilidade emocional e aumento da autoconfiança nos pacientes. No entanto, a amostra do estudo foi pequena, por isso é difícil generalizar os resultados. Estudos não controlados de terapia cognitivo-comportamental (TCC), terapia comportamental dialética (TCD) e coaching foram publicados posteriormente.

A TCC é uma forma de psicoterapia estruturada, de curta duração, voltada a modificação de pensamentos e comportamentos disfuncionais (Ramsay, 2007). A TCC

entende o TDAH como um transtorno em que estratégias cognitivas dos seus portadores são inadequadas (Kolar *et al.*, 2008). Partindo desse princípio, busca desenvolver essas estratégias através de intervenções como, por exemplo, registro de pensamentos disfuncionais, solução de problemas, auto monitoramento, autoinstrução, auto avaliação e planejamento e cronogramas (Solanto, 2010). Assim, através da TCC, os indivíduos com TDAH podem aprender a controlar a agressividade, melhorar suas habilidades sociais, criar estratégias para solução de problemas, controlar sua impulsividade e melhorar sua atenção (Weiss *et al.*, 2008). A TCC costuma ser eficiente também quando os pacientes apresentam comorbidades, como depressão, transtorno desafiador de oposição e transtornos de ansiedade (Knouse *et al.*, 2008).

A TCD consiste em uma terapia cognitivo-comportamental desenvolvida inicialmente para indivíduos cronicamente suicidas, diagnosticados com transtorno da personalidade borderline (Neacsiu *et al.*, 2014). A TCD, incluindo o treinamento de habilidades e baseia-se em uma teoria, que destaca o papel das dificuldades na regulação emocional (tanto na falta de controle quanto no excesso de controle) e do comportamento (Linehan *et al.*, 2014). Adaptações das habilidades em TCD também se revelaram efetivas no tratamento de transtornos alimentares, bem como de transtornos relacionados ao álcool e com o TDAH (Stoffers *et al.*, 2012). Em pesquisa estruturada com o desenho pré e pós-tratamento foi demonstrado diminuição dos sintomas de depressão e de TDAH, bem como aumento do funcionamento global e de adaptação social (Feigenbaum *et al.*, 2012).

O primeiro estudo sobre a eficácia do coaching em pacientes com sintomas de TDAH foi feito por Kubik (2010). O estudo incluiu 83 adultos com problemas de desatenção ou dificuldades organizacionais que preenchem os critérios para o diagnóstico de TDAH. O tratamento consistiu em 6 sessões de coaching. Antes e depois dessas sessões, os resultados foram avaliados usando a escala do pesquisador, a Escala de Avaliação do Resultado do

TDAH. Este teste avalia as preocupações do paciente sobre os sintomas do TDAH. Como resultado, obtiveram-se melhorias na atenção e a impulsividade foi diminuída. Entretanto, estes resultados não são generalizáveis, dadas as deficiências metodológicas do estudo.

Em alguns casos, as terapias e medicamentos não são suficientes e há a necessidade de encaminhamento para outros profissionais, como, por exemplo, psicopedagogos quando os indivíduos apresentam dificuldades de aprendizagem, ou fonoaudiólogos quando apresentam distúrbios de fala e escrita (Frodl, 2010). Além disso, a prática de esportes demonstra-se favorável para diminuir a hiperatividade, assim como para ensinar o respeito às regras e a impulsividade (Cisler *et al.*, 2010).

CAPÍTULO III

3. Materiais e Métodos

3.1. Amostra

O estudo foi autocontrolado composto inicialmente por 20 sujeitos diagnosticados com TDAH. O tamanho da amostra teve como referência os estudos de Vicário, Martino e Koch (2013) e Kehrer *et al.* (2014), no entanto, devido a algumas limitações por parte dos participantes, finalizamos o estudo com uma amostra de 14 sujeitos (média de idade de $23 \pm 1,4$ anos) diagnosticados com TDAH que participaram da condição controle, na qual não realizavam o treinamento com tarefa de estimativa do tempo e em seguida da condição experimental, que realizavam o treinamento com tarefa de estimativa do tempo durante 30 dias. Para as condições foram selecionados indivíduos que não utilizassem substâncias psicoativas ou psicotrópicas. Foi realizada entrevista detalhada, a fim de excluir àqueles sujeitos que poderiam contaminar os resultados do eletroencefalograma (EEG). Todos foram orientados a não utilizar tabaco, café ou bebidas alcoólicas 12 horas antes do experimento. A Escala de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade – Versão Adolescentes e Adultos (ETDAH-AD) (Benczik, 2013), foi aplicada para identificar o nível do TDAH (leve,

moderado e grave) e identificar o subtipo do transtorno (desatento, hiperativo-impulsivo ou misto). Em seguida, os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (nº 1.609.985).

3.2. *Procedimento Experimental*

Os participantes ficaram em uma sala com isolamento acústico e aterramento elétrico. A luminosidade foi reduzida durante a captação do sinal do EEG. Acomodaram-se em uma cadeira com apoio de braço, a fim de minimizar artefato muscular. Um monitor de 21 polegadas estava posicionado em uma mesa na frente do participante e foi ligado somente no momento de execução da tarefa de estimativa do tempo.

Para ambas as condições (controle e experimental), os indivíduos realizaram a EEG no momento da tarefa de estimativa do tempo uma vez por semana, durante 4 semanas, com *follow up* de 15 e 30 dias. Somente os participantes da condição experimental realizaram o treinamento com a estimativa do tempo, durante 15 minutos (Hancock e Rausch, 2010; Wittmann *et al.*, 2011; Jozefowicz *et al.*, 2014; Brenner *et al.*, 2014) por 30 dias. Para o treinamento, foi desenvolvido um aplicativo, disponibilizado no aparelho celular do participante. Para controle da realização da tarefa pelos pesquisadores, o aplicativo registrava o período de início e o tempo estimado durante a tarefa de estimativa do tempo. Ao final dos 15 minutos de treinamento, aparecia uma tela para o participante enviar aos pesquisadores os resultados. Por segurança aos resultados, somente o participante conseguia realizar a tarefa, haja vista que o dispositivo fazia o reconhecimento do início ao fim do treinamento com intervalos de 1 minuto (Figura 1).

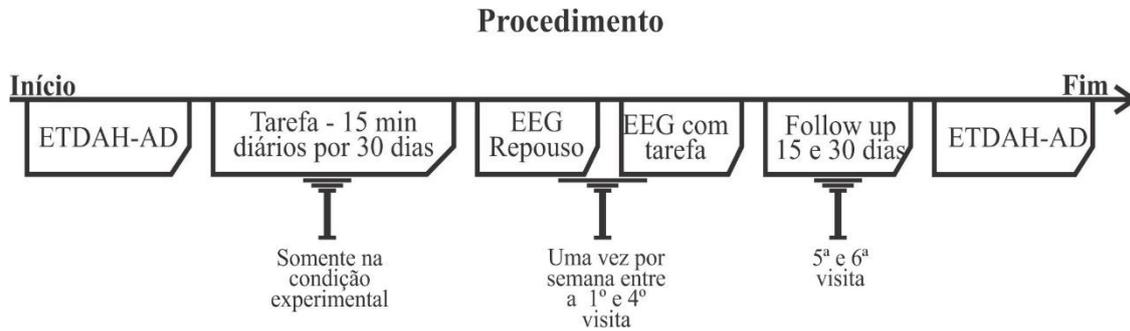


Figura 1. Ilustração do procedimento experimental.

3.3. Tarefa de estimativa do tempo

O *software* desenvolvido para a tarefa de estimativa do tempo possui três fases. Na primeira, o participante pressiona a tecla enter para dar início a tarefa. Na segunda fase, aparece no monitor e/ou na tela do *smartphone* um círculo amarelo que permanece em intervalos de tempo randomizados (1, 4, 7 e 9s). Na terceira fase, o participante estima quantos segundos o círculo permaneceu na tela e pressiona a tecla “enter” para finalizar a trilha. Os participantes foram orientados a não realizar a contagem mental prévia (Figura 2).

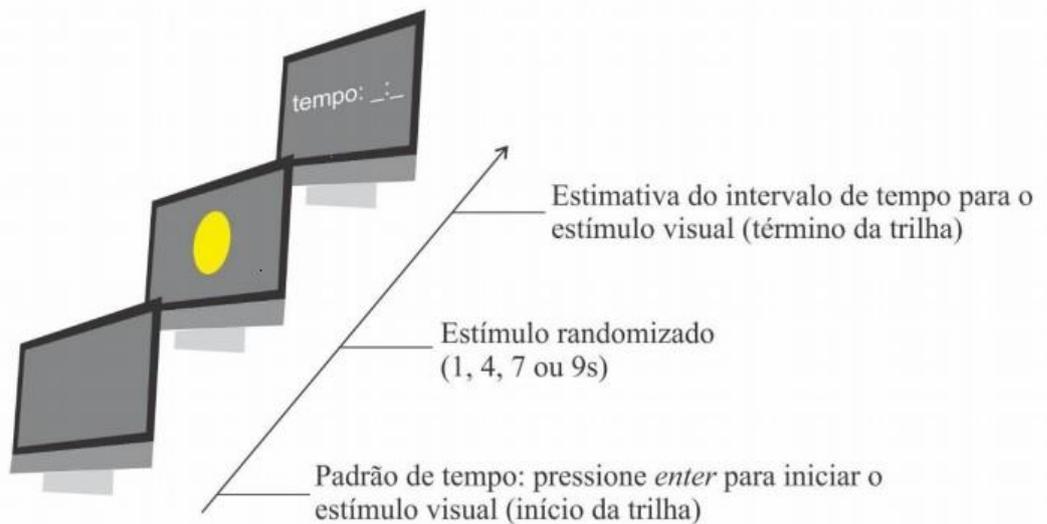


Figura 2. Ilustração da tarefa de estimativa do tempo.

3.4. Registro da estimativa do tempo

A estimativa do tempo foi analisada por meio de um programa que registra o intervalo de tempo alvo apresentado (i.e., 1, 4, 7 ou 9s) randomicamente (Hancock e Rausch, 2010; Wittmann *et al*, 2011; Jozefowicz *et al.*, 2014), além do tempo que o participante estimou. O *software* possui um canal adicional para a EEG que marca o momento que o participante inicia e termina a tarefa de estimativa do tempo, permitindo a extração da época relacionada a atividade cortical durante a realização da tarefa de estimativa do tempo.

3.5. Análise da estimativa do tempo e EEG

Os dados foram adquiridos a partir do mapeamento de atividades neurofisiológicas por meio do escalpo, e posteriormente, processados de acordo com métodos realizados por Brauns *et al.* (2014) e Fortuna *et al.* (2013). As análises das modificações corticais foram realizadas para os tempos de 1, 4, 7 e 9s. Para cada tempo, foi extraída a época da EEG entre o momento e 2 segundos antes dos participantes estimar o intervalo de tempo. Os dados relacionados com o início do estímulo visual até o término da estimativa do tempo foram transformados em medidas que representam o desempenho dos participantes e a proporção estimada para duração alvo. O Erro Absoluto (EA) é definido pela diferença entre a estimativa subjetiva do tempo e a duração alvo (1, 4, 7 e 9s) (Brown e Altermatt, 1985; Mioni *et al.*, 2014), tornando-se útil para avaliação do nível global de desempenho dos participantes (Brown e Altermatt, 1985). A razão da estimativa da duração do estímulo, chamada de Erro Relativo (ER), foi realizada dividindo o tempo de desempenho de cada participante pela duração do tempo do intervalo alvo apresentado para cada trilha. Esta análise promove o entendimento que um coeficiente abaixo de 1,0 indica um julgamento da estimativa do tempo menor do que o tempo real, enquanto que o coeficiente acima de 1,0 representa o julgamento do tempo maior do que a duração real, ou seja, uma subestimação ou superestimação do tempo, respectivamente.

A ETDAH-AD foi desenvolvida para a população brasileira, a qual conta com 69 itens e avalia 5 fatores: 1) Desatenção, 2) Impulsividade, 3) Aspectos Emocionais, 4) Autorregulação da Atenção, da Motivação e da Ação e 5) Hiperatividade. O instrumento validado e padronizado para a população brasileira, auxilia na quantificação dos relatos de portadores de TDAH, proporcionando a possibilidade de transformar uma informação subjetiva em um indicativo objetivo e relevante para uma avaliação psicológica. Os resultados possibilitam averiguar o nível de dificuldade do quadro (leve, moderado e grave) como também identificar o subtipo do transtorno (desatento, hiperativo-impulsivo ou misto) (Benczik, 2013).

3.6. Aquisição do sinal eletroencefalográfico

Para a captação dos sinais da EEG foi utilizado o aparelho Braintech 3000 (EMSA - Instrumentos Médicos, Brasil), sistema que utiliza uma placa conversora analógica digital (A/D) de 32 canais com resolução de 16 bits, colocada em um slot ISA de um Pentium III – com um processador de 750 Hz. Quanto aos eletrodos, foi utilizada uma touca de nylon com prefixação do sistema internacional 10-20, incluindo os eletrodos de referência biauricular. O tamanho da touca utilizada estava de acordo com o perímetro craniano de cada sujeito (toucas de tamanhos variados). O *software* para aquisição é denominado EEG - Captação (Emsa-DELPHI 5.0). O sinal adquirido em um determinado eletrodo foi resultante da diferença entre o potencial elétrico desse no escalpo e a referência pré-estabelecida. Verificou-se ainda os níveis de impedância de cada eletrodo. Trechos de sinais contaminados por artefatos foram inspecionados com a utilização de um programa de visualização denominado EEG Telas (Emsa-Delphi 5.0). Na sequência, os sinais do EEG foram processados pelo Programa Neurometrics (NxLink, Ltd., USA) e extraídas as variáveis de potência absoluta na distribuição de potência na banda teta.

3.7. *Processamento de dados*

Uma inspeção visual e análise de componentes independentes foram aplicadas para identificar e remover todos os artefatos remanescentes produzidos pela tarefa (Jung et al., 2000). Os dados de eletrodos individuais que exibiram perda de contato com o escalpo ou alta impedância ($>5K\Omega$) não foram considerados. Um estimador clássico foi aplicado para a densidade de potência espectral, estimada a partir da Transformada de Fourier, que foi realizada pelo MATLAB (Matwords, Inc.). Parâmetros do EEG foram reduzidos a diferentes períodos, de acordo com o intervalo de tempo. As análises das modificações corticais foram realizadas para os intervalos de tempo de 1, 4, 7 e 9 s. Para cada tempo foi extraída a época do EEG com limites de 2 segundos antes do início do estímulo visual (preparação para a tarefa). Esses procedimentos foram selecionados as derivações dos eletrodos F3, F4, F7 e F8 na região frontal. Optamos por analisar a região frontal, devido a sua relação com as funções executivas, em particular, processos relacionados com atenção, planejamento e memória de curto prazo. Foi usada a faixa de frequência teta, devido à sua correlação com processos de atenção e memória de trabalho.

3.8. *Análise estatística*

Na investigação do EA e ER nos intervalos de tempo (1, 4, 7 e 9s) foi realizado um teste *t* pareado entre as condições sem e com treinamento para TDAH, e com efeito da análise avaliado pelo *d* de Cohen. Para análise do desempenho cognitivo e sintomas do TDAH realizou-se o teste de Friedman. Os dados eletrofisiológicos foram analisados por meio de uma *three-way* ANOVA de medidas repetidas. Foram obedecidos os critérios dos testes de Mauchley's para avaliar a hipótese de esfericidade e o procedimento de Greenhouse-Geisser ($G - G\epsilon$) para corrigir os graus de liberdade. A normalidade e homocedasticidade dos dados foram previamente verificadas pelos testes de Levene e Shapiro-Wilk. O tamanho do efeito

foi estimado como eta parcial ao quadrado (η^2p) na análise de medidas repetidas. A potência estatística e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para as variáveis dependentes. O poder estatístico foi interpretado como: baixa potência de 0.1 a 0.3; alta potência de 0.8 a 0.9. A magnitude do efeito foi interpretada utilizando as recomendações sugeridas por Cohen (1988): insignificante < 0.19 ; pequeno de 0.20 a 0.49; médio de 0.50 a 0.79; grande de 0,80 a 1,29. A probabilidade de 5% para o erro do tipo I foi adotada em todas as análises ($p \leq 0.05$), com correção de alfa-Bonferroni para as análises da interação, ajustando o valor para $p \leq 0.025$. Em adição, uma regressão logística foi realizada a fim de determinar a associação entre a potência absoluta da banda teta nos CPFDL e CPFVL no hemisfério direito e esquerdo e para o erro absoluto e erro relativo em cada intervalo de tempo. Foi considerado o nível de significância de $p \leq 0,05$. A análise foi conduzida utilizando o SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

CAPÍTULO IV

4. Resultados

4.1. Desempenho dos participantes

Os resultados do EA para as condições controle e experimental são apresentados na Figura 2. Foi observada diferença estatística para os intervalos de tempo de 1s [$t(299) = 27,972$, $p < 0,05$, $d = 0,51$], 4s [$t(299) = 34,317$, $p < 0,05$, $d = 0,62$], 7s [$t(299) = 51,678$, $p < 0,05$, $d = 0,94$] e 9s [$t(299) = 47,623$, $p < 0,05$, $d = 0,86$], com os participantes da condição experimental desempenhando melhor a tarefa de estimativa do tempo em 44,3% em relação a condição controle, com alto efeito do treinamento sobre o desempenho na tarefa (Figura 3).

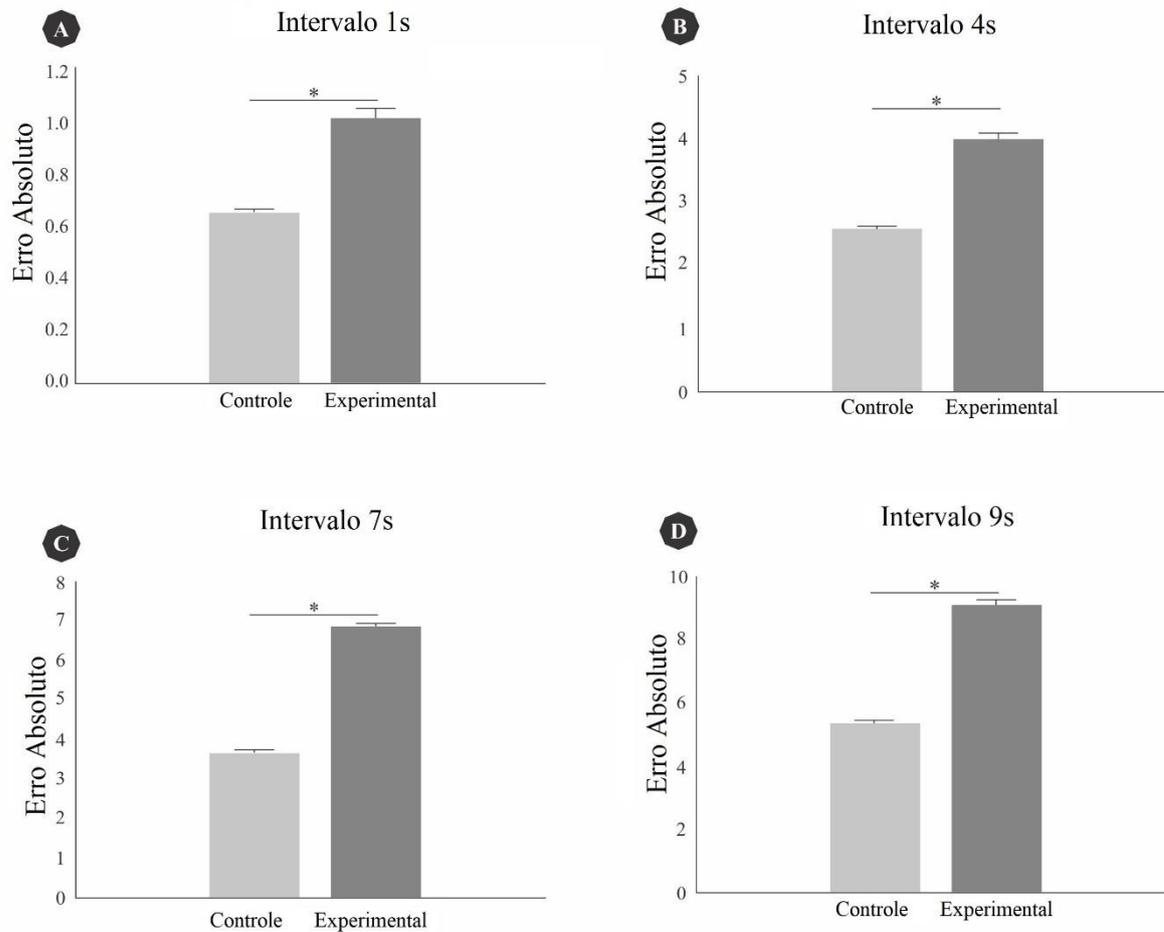


Figura 3. Representação do comportamento do erro absoluto dos participantes na tarefa de estimativa do tempo. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão representadas com (*).

4.2. Razão da estimativa da duração do estímulo

Os resultados para o ER nas condições controle e condição experimental são reportados na figura 3. Os resultados revelaram diferença estatisticamente significativa para os intervalos de tempo de 1s [$t(299) = 25,284$, $p < 0,05$, $d = 0,86$], 4s [$t(299) = 33,656$, $p < 0,05$, $d = 0,61$], 7s [$t(2999) = 51,668$, $p < 0,05$, $d = 0,94$] e 9s [$t(299) = 44,958$, $p < 0,05$, $d = 0,82$], demonstrando que o treinamento teve um grande efeito sobre o ER, levando os sujeitos a superestimarem o tempo 38,7% a mais do que na condição controle.

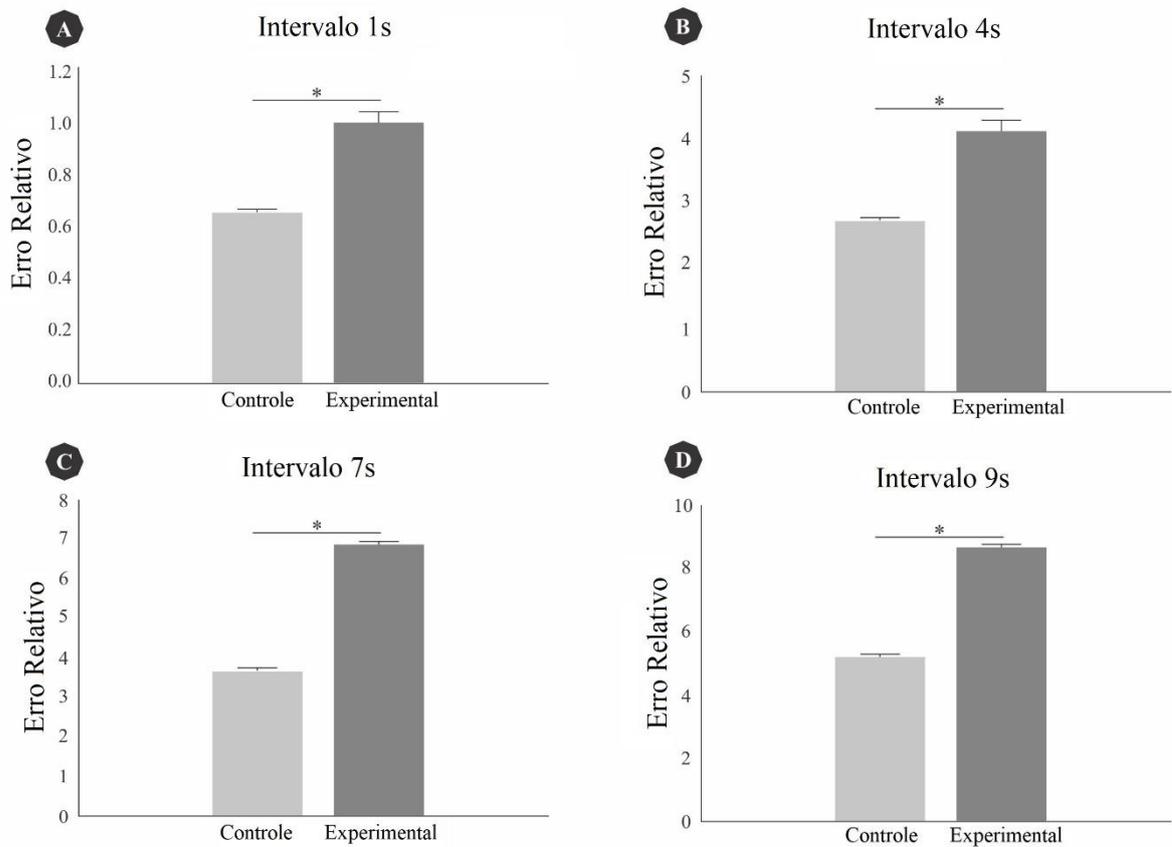


Figura 4. Representação do comportamento do erro relativo dos participantes na tarefa de estimativa do tempo. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

4.3. Probabilidade do efeito do treinamento de estimativa do tempo no desempenho da tarefa

O resultado da regressão logística demonstrou associação do treinamento de estimativa no desempenho da tarefa. O modelo de regressão foi estatisticamente significativo [$\chi^2(4) = 3216.566$; $p < 0.001$] e explicou 54% (Nagelkerke R^2) no desempenho da tarefa mediante o treinamento, classificando corretamente o arranjo das variáveis neurofisiológicas em 81% dos casos (Tabela 1). A sensibilidade do teste foi de 83.2% e a especificidade de 81.5% para a atuação do treinamento de estimativa do tempo no desempenho da tarefa nos diferentes intervalos de tempo (1,4,7 e 9s). O valor preditivo positivo de 81.6% e o valor preditivo negativo de 82,4% foram analisados a fim de confirmar o efeito do treinamento na atividade cortical.

Tabela 1. Resultado estatístico da regressão logística. B = coeficiente de regressão; SE = erro padrão; df = grau de liberdade; OD = Odds Ratio. EA (Erro Absoluto); ER (Erro Relativo) para os intervalos de tempo de 1,4,7 e 9s. As diferenças significativas são representadas pelo asterisco (*).

Variáveis	B	S.E	Wald	df	p	Odds Ratio	95% IC for Odds Ratio	
							Lower	Upper
EA_{1s}	0.009	0.136	0.004	1	0.949	1.009	0.773	1.316
EA_{4s}	-0.008	0.062	0.016	1	0.899	0.992	0.879	1.120
EA_{7s}	1.343	0.056	5.678	1	0.001*	3.829	3.428	4.276
EA_{9s}	1.192	0.061	3.763	1	0.001*	3.294	2.920	3.715
ER_{1s}	0.009	0.146	0.031	1	0.875	1.056	0.754	1.072
ER_{4s}	-0.032	0.248	0.016	1	0.899*	0.969	0.596	1.574
ER_{7s}	9.938	0.394	5.678	1	0.001*	1.206	1.567	2.162
ER_{9s}	10.728	0.553	3.763	1	0.001*	4.562	1.543	1.348

4.4. Comportamento cognitivo

O teste de Friedman foi executado para analisar as possíveis diferenças entre as condições controle e experimental na ETDAH-AD nos domínios de: desatenção, impulsividade, aspectos emocionais, autorregulação da atenção, da motivação e da ação (AAMA) e hiperatividade antes e depois do treinamento de percepção do tempo.

O score no domínio de desatenção apresentou diferença estatisticamente significativa [$\chi^2(3)=9.916$, $p<0.001$]. Considerando que altos escores nesse fator refletem prejuízos em vários subdomínios de funções executivas. O resultado indica que a condição controle no momento antes obteve maiores escores (Mediana=50), diminuindo no decorrer do treinamento para a condição experimental (Mediana=30), ou seja, os indivíduos antes de realizar o treinamento apresentaram um baixo desempenho no desenvolvimento da tarefa, no entanto, a medida que treinaram, os indivíduos melhoram significativamente a atenção.

Ao analisar se houve diferença nas medidas alcançadas no domínio impulsividade, observou-se diferença estatisticamente significativa [$\chi^2(3)=17.279$, $p<0.001$]. Considerando que altos escores nesse fator podem refletir baixa capacidade de inibição do impulso, nosso estudo identificou que a condição experimental apresentou escore mais alto (Mediana=55) no momento antes do treinamento, diminuindo no momento depois (Mediana=39), ou seja, os indivíduos apresentaram uma melhor capacidade de controlar a impulsividade após o treinamento. Na análise do score aspectos emocionais foi identificada diferença estatisticamente significativa [$\chi^2(3)=8.066$, $p<0.001$]. Considerando que altos escores refletem a presença de dificuldade emocionais, verificamos que a condição controle no momento antes apresentou maiores escores (Mediana=6) em relação a condição experimental no momento depois (Mediana=2), sugerindo que os indivíduos que realizaram o treinamento tiveram melhora no aspecto emocional. Por outro lado, quando analisado o escore do aspecto AAMA houve diminuição entre o momento antes para a condição controle (Mediana=22) e depois para a condição experimental (Mediana=20), porém sem diferenças estatisticamente significativas [$\chi^2(3)=8,625$, $p=0,413$]. No entanto, apesar da diferença não ter sido significativa, o resultado da escala para a condição experimental demonstrou uma crescente melhora, visto que os indivíduos após o treinamento se consideraram mais atentos e motivados. O domínio hiperatividade, também apresentou diminuição entre o momento antes para a condição controle (Mediana=36) e depois para a condição experimental (Mediana=34), porém, sem diferenças estatisticamente significativa [$\chi^2(3)=16.765$, $p=0,237$].

4.5. Resultado eletrofisiológico

A ANOVA de medidas repetidas apresentou interação entre as três vias: condições, áreas corticais e visitas [$F=(15,1000)=6,751$; $p=0,010$; $\eta^2p=0,13$; poder=80%]. Ao analisar a interação, encontramos uma via de mão dupla para condições e áreas corticais

[$F=(3,1000)=12,439$; $p<0,001$; $\eta^2p=0,01$; poder=100%]; condições e visitas [$F=(5,1000)=19,420$; $p<0,001$; $\eta^2 p=0,022$; poder=100%]; bem como para visitas e áreas corticais [$F=(15,1000)=17,144$; $p<0,001$; $\eta^2p=0,30$; poder=100%].

A análise da interação entre condições e áreas corticais não apresentou diferença estatística entre as condições no CPFVL direito ($p>0,05$), enquanto no CPFVL esquerdo, a primeira [$t(106) = 3,344$, $p=0,001$, $d=0,10$], segunda [$t(97)= 7,814$, $p=0,001$, $d=0,18$] e quarta [$t(104)= 8,178$, $p=0,001$, $d=0,12$] visitas foram diferentes entre as condições, com insignificante efeito na diminuição da potência da banda teta para a condição experimental. Uma diferença estatística entre as condições e áreas corticais, também foi observada para o CPFDL esquerdo no *follow-up* de 30 dias [$t(95) = 9,321$, $p<0,001$, $d=0,10$], no CPFDL direito entre as condições na segunda visita [$t(124) = 9,904$, $p=0,001$, $d=0,19$] e no *follow-up* de 30 dias [$t(104) = 9,770$, $p=0,001$, $d=0,12$] demonstrando um insignificante efeito na diminuição da potência da banda teta. Por outro lado, uma diminuição da potência da banda teta com efeito moderado foi observado no CPFDL esquerdo na condição experimental na primeira [$t(102)= 2,909$, $p<0,004$, $d=0,34$] e segunda [$t(107)= 5,336$, $p=0,001$, $d=0,37$] visitas bem como no *follow-up* de 30 dias [$t(118) = 2,264$, $p=0,02$, $d=0,44$] (Figura 5).

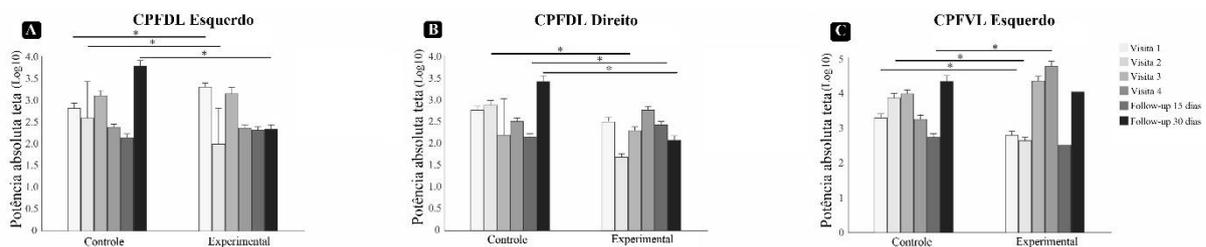


Figura 5. Representação do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as condições e áreas corticais. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$) estão indicadas com (*).

A análise da interação entre condições e visitas não apresentou diferença estatística entre as condições durante a terceira visita ($p>0,05$). Por outro lado, diferença estatística entre

as condições foi observada durante a primeira visita [$t(123) = 2,025, p=0,004, d=0,35$]; segunda visita [$t(107) = 5,336, p=0,001, d=0,38$] e *follow-up* de 30 dias [$t(95) = 9,321, p=0,001, d=0,30$], com efeito moderado de diminuição da potência da banda teta do CPFDL direito na condição experimental. Isso também foi observado entre as condições na segunda visita [$t(124) = 8,654, p=0,001, d=0,38$]; *follow-up* de 15 dias [$t(108) = 2,242, p=0,001, d=0,44$] e *follow-up* de 30 dias [$t(104) = 9,230, p=0,001, d=0,42$] para o CPFDL esquerdo e durante a segunda visita [$t(96) = 4,236, p=0,001, d=0,32$]; quarta visita [$t(104) = 8,178, p=0,001, d=0,32$]; *follow-up* de 15 dias [$t(108) = 2,242, p=0,001, d=0,44$] e *follow-up* de 30 dias [$t(104) = 9,230, p=0,001, d=0,38$] para o CPFVL direito, enquanto que o CPFVL esquerdo apresentou diferença estatística apenas para a primeira visita [$t(106) = 3,254, p=0,001, d=0,18$] e segunda visita [$t(97) = 8,154, p=0,001, d=0,10$], com efeitos insignificantes de diminuição da potência absoluta da banda teta na condição experimental (Figuras 6 e 7).

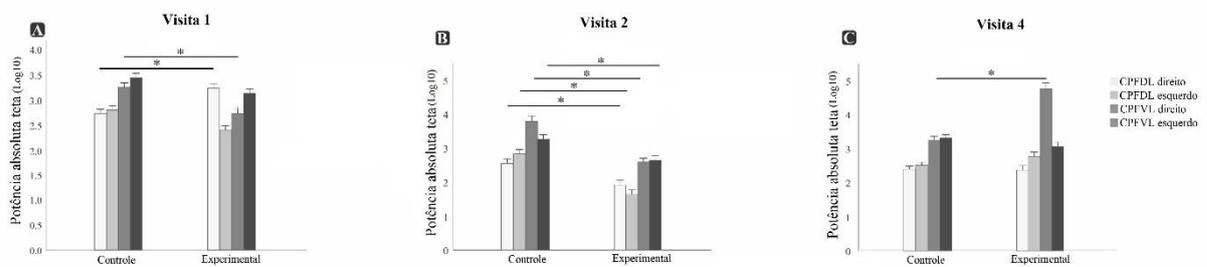


Figura 6. Representação do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as condições e visitas. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

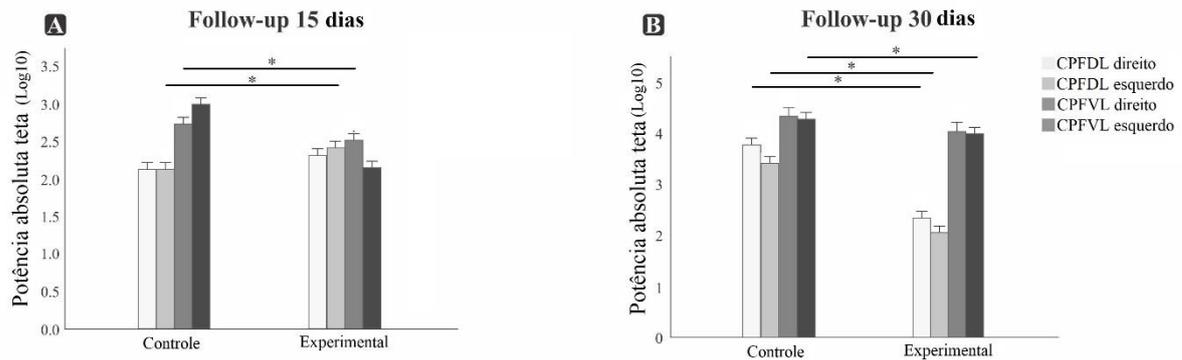


Figura 7. Representação do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as condições durante o follow-up de 15 dias (A) e follow-up de 30 dias (B). Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

Os resultados da análise da interação entre áreas corticais e visitas indicaram diferenças estatisticamente significativa para todas as visitas ($p < 0,001$), veja os resultados estatísticos na tabela 2. Os resultados indicaram que houve variabilidade da atividade de teta no decorrer das visitas tanto para o CPF DL esquerdo quanto para o direito, com diminuição da potência de teta no *follow-up* de 15 dias e aumento no *follow-up* de 30 dias ($p < 0,001$). No CPF VL direito e esquerdo também foi observado variabilidade da atividade de teta durante as visitas, no entanto, no CPF VL esquerdo houve aumento crescente do ritmo teta nas visitas, diminuindo na última visita e no *follow-up* de 15 dias, mas voltando a aumentar no *follow-up* de 30 dias ($p < 0,001$). No CPF VL direito, a atividade de teta apresentou variabilidade durante as visitas, mas com o mesmo comportamento do CPF VL esquerdo no primeiro e segundo *follow-up* (Figura 8).

Tabela 2. Resultado estatístico de uma one-way ANOVA de medidas repetidas da interação entre áreas corticais e visitas.

VISITAS	df	F	p	Partial Eta Squared	Observed Power
Visita 1	3	19,136	0,001	0,02	100%
Visita 2	3	103,062	0,001	0,01	100%

Visita 3	3	36,966	0,001	0,01	100%
Visita 4	3	122,944	0,001	0,01	100%
Follow up 15 dias	3	18,855	0,001	0,02	100%
Follow up 30 dias	3	78,566	0,001	0,08	100%

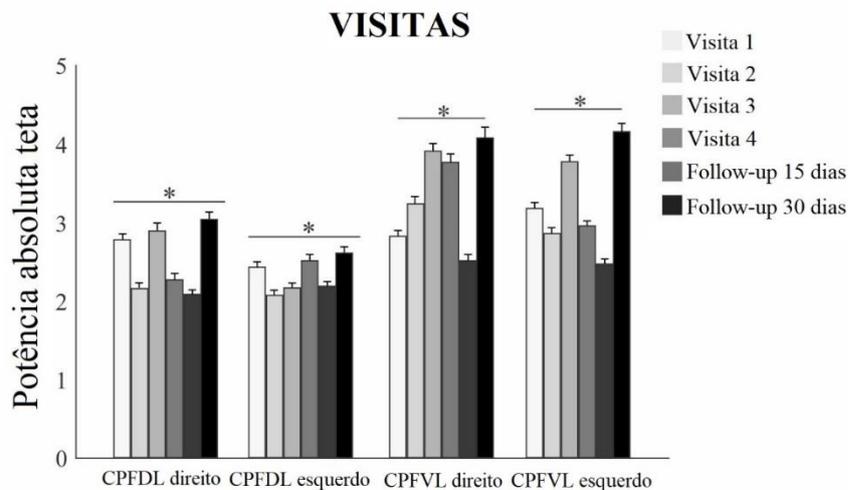
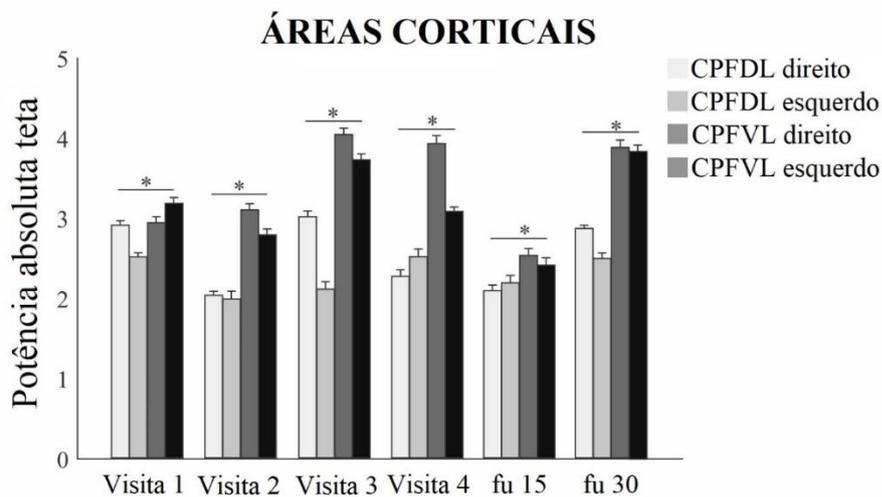


Figura 8. Representação gráfica do comportamento da potência absoluta da banda teta durante as visitas e o follow up de 15 e 30 dias. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) estão indicadas com (*).

Ao analisar a interação entre áreas e visitas, encontramos ainda diferença estatística entre todas as áreas corticais ($p < 0,001$), veja os resultados estatísticos na tabela 2. A atividade da banda teta foi maior para o CPFDL direito na primeira, segunda, terceira e quarta visita. Por outro lado, no *follow-up* de 15 dias foi observado que o CPFDL esquerdo manteve a potência de teta aumentada em relação as outras áreas corticais, enquanto que no *follow-up* de 30 dias foram observados aumento do ritmo teta tanto para o CPFDL esquerdo quanto para o CPFDL direito (Figura 9).

Tabela 3. Resultado estatístico de uma one-way ANOVA da interação entre áreas

AREAS	df	F	p	Partial Eta Squared	Observed Power
CPFDL direito	5	34,138	0,001	0,04	100%
CPFDL esquerdo	5	11,673	0,001	0,01	100%
CPFVL direito	5	46,994	0,001	0,06	100%
CPFVL esquerdo	5	66,854	0,001	0,07	100%

**Figura 9.** Representação gráfica do comportamento da potência absoluta da banda teta entre as áreas corticais durante as visitas e follow up (fu) de 15 e 30 dias. Os resultados são representados com a média \pm erro e as diferenças estatisticamente significativas (*).

4.6. Probabilidade do efeito do treinamento de estimativa na modulação da atividade cortical

O resultado da regressão logística demonstrou associação do treinamento de estimativa do tempo com as mudanças na atividade cortical do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (visita 1 e *follow-up* 30 dias), córtex pré-frontal dorsolateral direito (visita 1, 2, *follow-up* 15 dias e *follow-up* 30 dias), córtex pré-frontal ventrolateral esquerdo (visita 2 e 4) e córtex pré-frontal ventrolateral direito (visita 3) para as duas condições (Tabela 2). O

modelo de regressão foi estatisticamente significativo [$\chi^2(24) = 298.873$; $p < 0.001$] e explicou 54% (Nagelkerke R^2) da mudança na atividade cortical mediante a atuação do treinamento, classificando corretamente o arranjo das variáveis neurofisiológicas em 82% dos casos. A sensibilidade do teste foi de 82.9% e a especificidade de 81.8% para a atuação do treinamento de estimativa do tempo na modulação da atividade cortical durante as visitas. O valor preditivo positivo de 81.9% e o valor preditivo negativo de 82,1% foram analisados a fim de confirmar o efeito do treinamento na atividade cortical.

Tabela 4. Resultado estatístico da regressão logística.. CPFDL_e = córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; CPFDL_d = córtex pré-frontal dorsolateral direito; CPFVL_e = córtex pré-frontal ventrolateral esquerdo; CPFVL_d = córtex pré-frontal ventrolateral direito; v_1 = visita 1 (semana 1); v_2 = visita 2 (semana 2); v_3 = visita 3 (semana 3); v_4 = visita 4 (semana 4); v_5 = visita 5 (*follow-up* 15 dias); v_6 = visita 6 (*follow-up* 30 dias) . As diferenças significativas são representadas pelo asterisco (*).

Variáveis	B	S.E	Wald	df	p	Odds Ratio	95% IC for Odds Ratio	
							Lower	Upper
CPFDL _e v_1	0.052	0.062	0.709	1	0.004	1.054	0.933	1.190
CPFDL _d v_1	-0.293	0.078	14.028	1	0.001	0.746	0.640	0.870
CPFVL _e v_1	-0.120	0.062	3.735	1	0.053	0.886	0.785	1.002
CPFVL _d v_1	0.010	0.063	0.026	1	0.871	1.010	0.893	1.142
CPFDL _e v_2	-0.106	0.090	1.408	1	0.235	0.899	0.754	1.072
CPFDL _d v_2	-0.583	0.102	32.532	1	0.001	0.558	0.457	0.682
CPFVL _e v_2	-0.141	0.056	6.264	1	0.001	0.869	0.778	0.970
CPFVL _d v_2	-0.079	0.075	1.120	1	0.290	0.924	0.798	1.070
CPFDL _e v_3	-0.009	0.057	0.023	1	0.880	0.991	0.887	1.109
CPFDL _d v_3	-0.121	0.069	3.075	1	0.079	1.129	0.986	1.293
CPFVL _e v_3	0.007	0.045	0.028	1	0.868	1.007	0.923	1.099
CPFVL _d v_3	-0.129	0.054	5.698	1	0.001	0.879	0.791	0.977

CPFDLe	0.007	0.075	0.008	1	0.929	1.007	0.870	1.165
CPFDLd_v	-0.007	0.073	0.010	1	0.919	0.993	0.860	1.146
CPFVLe_v	0.185	0.049	14.12	1	0.001	1.203	1.093	1.325
CPFVLd_v	-0.095	0.068	1.942	1	0.163	0.909	0.795	1.040
CPFDLe_v	0.163	0.098	2.741	1	0.098	1.177	0.970	1.427
CPFDLd_v	0.415	0.103	16.34	1	0.001	1.514	1.238	1.852
CPFVLe_v	0.158	0.083	3.606	1	0.058	1.171	0.995	1.378
CPFVLd_v	-1.00	0.076	1.712	1	0.191	0.905	0.779	1.051
CPFDLe_v	-0.188	0.066	8.165	1	0.001	0,829	0.728	0.943
CPFDLd_v	-0.296	0.066	20.02	1	0.001	0.744	0.654	0.847
CPFVLe_v	-0.006	0.038	0.028	1	0.866	0.994	0.923	1.070
CPFVLd_v	0.019	0.044	0.183	1	0.668	1.019	0.935	1.111

CAPÍTULO V

5. Discussão

O estudo teve como objetivo investigar se o treinamento de estimativa do tempo em diferentes intervalos de tempo promove alterações corticais e melhora o desempenho cognitivo em indivíduos com TDAH. Nossos achados para a ETDAH-AD, demonstrou diferença para os domínios de desatenção, impulsividade e aspectos emocionais.

O domínio atenção foi composto de 23 itens que se relacionam com habilidades atencionais. Visto que altos escores nesse fator podem estar relacionados com prejuízos em subdomínios de funções cognitivas e executivas, tais como permanecer atentos para cumprir as exigências de uma situação e dificuldade de realizar tarefas (Benckiz, 2013). Os achados no presente estudo levam ao entendimento que os sujeitos antes de realizar o treinamento têm baixo desempenho na tarefa, sendo consistente com o subtipo de TDAH predominantemente desatento, no entanto, a medida que treinavam, estes apresentaram melhora, o que indica um efeito positivo do treinamento de estimativa do tempo em pessoas com TDAH, além de facilitar a adaptação do sistema nervoso central e diminuir o sintoma de desatenção. Partindo dessa característica do protocolo aplicado, entendemos que os sintomas atencionais relacionados ao TDAH foram melhorados por mecanismos compensatórios, ao reconhecerem as taxas de oscilações corticais e de disparo adequados para manter a atenção (Maidan et al., 2016). Esses fatos também estão relacionados com o menor número de erros na execução da tarefa, nesse contexto, o treinamento desacelera a velocidade do relógio interno durante a temporização de estímulos visuais; uma vez que no TDAH encontra-se acelerado (Chen et al., 2013; Noreika et al., 2013; Pan et al., 2015).

O domínio impulsividade também foi composto por 23 itens relacionados, mais precisamente a um déficit no sistema inibitório, conforme descrito por Barkley e Fisher

(2011). Altos escores nesse fator podem refletir baixa capacidade de inibição do impulso, déficit de autocontrole e prejuízos nas habilidades sociais e interações familiares e pessoais (Benckiz, 2013). Nosso estudo demonstra que os participantes da condição experimental obtiveram melhores resultados quando comparados a condição controle, visto que o treinamento de estimativa do tempo induziu uma melhora na capacidade de controlar comportamentos impulsivos. Evidências para este resultado está indicado em um estudo de neuroimagem realizado por Hart et al. (2012), no qual evidenciam que disfunções nas redes neurais frontais estão associadas ao comportamento impulsivo, sugerindo que os problemas de percepção do tempo são a chave para esse perfil comportamental clínico do TDAH.

Além disso, Wittman e Paulus (2008), sugerem que a percepção do tempo é um fator essencial para o processo de tomada de decisão e para a consideração das consequências associadas as escolhas que fazemos, logo os sujeitos impulsivos costumam ter prejuízos no processamento do tempo, de modo geral, maior dificuldade em discriminar e/ou comparar os intervalos de tempo. Isso também vai ao encontro de nossos achados para o ER, no qual, os participantes subestimaram mais o tempo na condição controle do que na experimental. Em um estudo, Van Dam e Ernst (2015) observaram que após tarefas visuomotoras, os participantes mudaram seu comportamento quando um único erro indicou o erro frequentemente experimentado. Assim, o EA e o ER frente uma tarefa de treinamento demanda o recrutamento atento do córtex, que no TDAH a rede cortical que apoia a atenção está relacionada especialmente no hemisfério direito envolvendo o córtex parietal inferior, o CPFDL e córtex cingulado anterior que auxiliam a atenção e a função executiva associado ao processo de adaptação geral (Makris *et al.*, 2007), possibilitando correções subsequentes, sendo assim uma evidência correlacionada para melhor compreensão dos nossos achados.

Para o domínio aspectos emocionais identificamos que na condição experimental, houve escores menores quando comparados a condição controle, demonstrando que o

treinamento melhora um dos aspectos neurobiológicos que afeta a interpretação dos intervalo de tempo. Langer et al. (1961), ofereceram uma das primeiras evidências dos efeitos emocionais na percepção do tempo. Nas últimas décadas, com a aquisição de materiais e escalas de sistemas emocionais, algumas pesquisas confirmaram que a emoção desempenha papel crucial em distorções da percepção do tempo (Debru, 2006; Droit-volet et al., 2011). Por exemplo, Droit-Volet (2014), em estudo utilizando imagens de expressões faciais emocionais, como felicidade, raiva, medo e tristeza, tiveram suas durações superestimadas em relação as expressões faciais neutras. Em outro estudo Droit-Volet et al. (2011) investigou o efeito prévio das emoções (clipes de filmes) sobre posterior estimativa do tempo de um evento neutro, encontrou que a percepção do tempo não mudou depois de verem tanto filmes neutros, quanto triste. Entretanto com filmes de terror, o tempo foi percebido como mais longo. Por isso, inferimos que o treinamento da tarefa de estimativa do tempo teve efeitos positivos sobre os aspectos emocionais dos participantes com TDAH, podendo estar relacionado ao fato de que as emoções acionam o sistema ativador reticular ascendente e causa aumento da velocidade do relógio interno (Effron et al., 2006), logo o treinamento de estimativa do tempo pode ter diminuído a velocidade do relógio interno nos sujeitos com TDAH, acarretando em melhor percepção do tempo e melhor controle emocional desses indivíduos.

Nossos achados indicam que a realização das tarefas de percepção do tempo além de modificar o comportamento da potência absoluta da banda teta, promove possibilidade de organizar o CPFDL e CPFVL de forma a processar e interpretar o intervalo de tempo com otimização para a codificação da informação (Jensen *et al.*, 2014). A realização de tarefas de estimativa do tempo parece fortalecer a congruência neural das regiões frontais a fim de perceber o tempo de maneira precisa. Especialmente, os córtex pré-frontal que desempenha

importante papel na manutenção do monitoramento e armazenamento da informação temporal (Wiener *et al.*, 2010).

Tem sido evidenciado que regiões frontais são críticas para funções executivas, e vários estudos demonstram que teta está envolvido em uma ampla gama de funções executivas, como atenção, memória de trabalho, memória episódica e semântica, além de aspectos espaciais relacionados à capacidade de imaginar objetos ou ações (Emond, Joyal e Poissant, 2009; Stuss, 2011). Logo, observamos o comportamento da potência absoluta de teta a fim de elucidar os efeitos da estimativa do tempo em indivíduos com TDAH. O comportamento da potência absoluta da banda teta na condição experimental apresentou menor potência absoluta da banda teta, o que mostra aumento da atividade cortical nas áreas pré-frontais. Isto indica que o treinamento com estimativa do tempo, inibe as entradas de informações desnecessárias e facilita a adaptação durante a tarefa de estimativa do tempo. Dessa forma, a codificação da informação temporal possibilita que as áreas pré-frontais realizem os ajustes na atenção e memória (Oliveri *et al.*, 2009; Lewis e Miall, 2006) para maior controle e monitoramento da percepção de intervalos de tempo (Shallice *et al.*, 2008).

O achado de menor potência de teta na condição experimental para o CPFVL bilateralmente relaciona-se com a participação do CPFVL no controle da impulsividade e sinalização de recompensa futura. Por exemplo, Marco *et al.*, (2009) observaram que indivíduos jovens com TDAH apresentam maior variabilidade na tomada de decisão, tendendo a realizar escolhas de consequências imediatas (Antrop *et al.*, 2006), as quais parece estar relacionada com a impulsividade (Paloyelis *et al.*, 2009). Esse fato associado a evidências de que sujeitos com TDAH tendem a superestimar e subproduzir intervalos de tempo na faixa de segundos a minutos (Barkley *et al.*, 2001) apresentando maiores escores para recompensas tardias (Smith *et al.*, 2002) demonstram uma associação entre a impulsividade e um déficit na interpretação do intervalo de tempo (Rubia *et al.*, 2009) a qual,

poderia aproximar o desempenho na tarefa temporal mais próximas do intervalo de tempo objetivo, indicando que a tarefa de estimar o tempo pode controlar a impulsividade (Marx et al., 2011).

Em nossos achados, o CPFDL bilateralmente apresentou significativa diminuição da potência absoluta da banda teta na condição experimental. Este achado está em conformidade com a participação do CPFDL na identificação de estímulos comportamentais relevantes, além de focalizar a atenção em funções de experiências adquiridas, o que é fundamental para a percepção do tempo e desempenho no controle cognitivo (Menon e Uddin, 2010). Por exemplo, quando participantes foram submetidos a uma tarefa de atenção associada a cores, foi observado que ao direcionar a atenção a uma cor, a atividade no córtex occipital aumenta, mas quando a atenção era direcionada ao tempo, a atividade aumenta no CPFDL (Coull *et al.*, 2004). Esse achado foi relacionado com o estágio de memória do modelo da Teoria da Expectativa Escalar (Gibbon 1977). Por essa perspectiva, o CPFDL relaciona-se pela recompensa, sustentação de níveis atencionais e processos executivos (Jarbo e Verstynen, 2015), que são importantes para percepção do tempo, como demonstrado no trabalho de Vallesi, Shallice e Walsh (2007) que envolveu o CPFDL direito no processamento temporal em tarefas implícitas. Portanto, tem sido direcionado que a participação do CPFDL direito corrobora para interpretação do intervalo de tempo, por este encontrar-se ativado principalmente em tarefas que envolviam intervalo de tempo, quando comparado com outras áreas corticais (Lewis e Miall, 2006).

No presente estudo foi verificado que o CPFDL esquerdo teve diminuição da potência absoluta da banda teta entre as visitas (Zaehle et al., 2011; Haghghi et al., 2017). Estudos envolvendo o CPFDL esquerdo, não observaram nenhuma função direta desta área com o comportamento de estimativa de tempo, suportando uma relação direcionada com o CPFDL direito (Kock *et al.*, 2002; Gironell *et al.*, 2005; Jeon e Han, 2012). Entretanto, diversos

estudos incluem a região esquerda do CPFDL em uma rede de regiões cerebrais que suportam o chamado controle atencional descendente ou *top-down* e é no CPFDL esquerdo que a focalização da atenção se dá em função de experiências adquiridas ou a partir de informações contextuais (Silton *et al.*, 2010), e como isto é fundamental para a percepção de tempo, logo, é pertinente a investigação do CPFDL esquerdo.

Consideramos algumas limitações deste estudo. Ao realizarmos o treinamento somente com tarefa de estimativa do tempo, nossos resultados deixam uma lacuna referente aos efeitos de outras tarefas de percepção temporal, tanto com estímulos auditivos ou visuais e concorrentes ou não. Além disso, o tamanho da amostra e o período de acompanhamento maior poderia fornecer maior consistência aos nossos resultados.

CAPÍTULO VI

6. Conclusão

O estudo demonstra associação entre o TDAH, a estimativa do tempo e a atividade do córtex pré-frontal. O treinamento de estimativa do tempo resultou em modulação cortical das áreas CPFDL e CPFVL, sustentando o controle das funções executivas e cognitivas, ao ponto de melhorar a interpretação dos intervalos de tempo, o desempenho na tarefa e o controle da atenção, impulsividade e aspectos emocionais em indivíduos com TDAH. Dessa forma, o estudo auxilia na compreensão dos efeitos do treinamento da percepção do tempo no comportamento cortical de indivíduos com TDAH. Novos estudos para o melhor esclarecimento do efeito do treinamento de tarefas de percepção temporal com maior período de acompanhamento e instrumentos auxiliares de avaliação da atenção poderão ampliar o esclarecimento sobre o tema.

Referências Bibliográficas

ADVOKAT C. What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev.*, v.34, p.1256-1266, 2010.

ADVOKAT C. What exactly are the benefits of stimulants for ADHD? *J Atten Disord.*, v.12, p.495-498, 2009.

ANTSHEL, K.M.; BARKLEY, R. Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, v. 17, n. 2, p. 421-437, 2008.

ARNS M, DE RS, STREHL U, BRETILER M, COENEN A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* n.40, p.180-189, 2009.

ARNSTEN, A.F.T.; RUBIA, K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 51, n. 4, p. 356-367, 2012.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, v. 4, n. 11, p. 417-423, 2000.

BARKLEY, R.A.; FISCHER, M.; SMALLIS, L.; FLETCHER, K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. Iowa City, v.111, n.2, p.279-289, 2008.

BARKLEY, R.A.; GRODZINSKY, G.; DUPAUL, G.J. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of abnormal child psychology*, v. 20, n. 2, p. 163-188, 1992.

BARKLEY, R.L.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, v. 121, n. 1, p. 65, 1997.

BARNETT, R.; MARUFF, P.; VANCE, A.; LUK, E.S.L.; COSTIN, J.; WOOD, C.; PANTELIS, C. Abnormal executive function in attention deficit hyperactivity disorder: the effect of stimulant medication and age on spatial working memory. *Psychological Medicine*, v.31, n.6, p.1107-1115, 2001.

BIEDERMAN J, FARAONE SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* n.366, p.237-248, 2005.

- BIEDERMAN J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: Findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatry*, v.64, p.3-8, 2003.
- BISLEY, J.W.; GOLDBERG, M.E. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual review of neuroscience*, v. 33, p. 1-21, 2010.
- BLOCK, R.A.; GRUBER, R.P. Time perception, attention, and memory: a selective review. *Acta psychologica*, v. 149, p. 129-133, 2014.
- BONINI, F., BURLE, B., LIÉGEOIS-CHAUVEL, C., RÉGIS, J., CHAUVEL, P., VIDAL, F. Action monitoring and medial frontal cortex: leading role of supplementary motor area. *Science*, v.343, p.888-891, 2014.
- BOONSTRA, Rudy. Reality as the leading cause of stress: rethinking the impact of chronic stress in nature. *Functional Ecology*, v. 27, n. 1, p. 11-23, 2013.
- BOR, D.; SETH, A.K. Consciousness and the prefrontal parietal network: insights from attention, working memory, and chunking. *Frontiers in psychology*, v. 3, p. 63, 2012.
- BRAUN, U.; MULDOON, S.F.; BASSETT, D.S. On human brain networks in health and disease. *eLS*, 2015.
- BURR, D.; MORRONE, C. Time perception: space–time in the brain. *Current Biology*, v. 16, n. 5, p. R171-R173, 2006.
- BURRARD-LUCAS, M.; FREE, D.G.; SEDLMAIER, S. J.; WRIGHT, J. D.; CASSIDY, S. J.; HARA, Y.; CLARKE, S. J. Enhancement of the superconducting transition temperature of FeSe by intercalation of a molecular spacer layer. *Nature materials*, v.12, n.1, p.15, 2013.
- BUZSÁKI, G.; DRAGUHN, A.. Neuronal oscillations in cortical networks. *science*, v. 304, n. 5679, p. 1926-1929, 2004.
- CANADIAN ADHD RESOURCE ALLIANCE. www.caddra.ca
- CASEY, B.J.; NIGG, J. T.; DURSTON, S. New potential leads in the biology and treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *Current opinion in neurology*, v. 20, n. 2, p. 119-124, 2007.
- CEPEDA, N. J.; CEPEDA, M.L.; KRAMER, Arthur F. Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, v. 28, n. 3, p. 213-226, 2000.
- CEPEDA, N.J.; CEPEDA, M.L.; KRAMER, A.F. Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*. Tuscaloosa, v.28, p.213-226, 2010.
- CHABOT, R.J.; SERFONTEIN, G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological psychiatry*, v. 40, n. 10, p. 951-963, 1996.
- CHOROWSKI, J.K.; BAHDANAU, D.; SERDYUK, D.; CHO, K.; BENGIO, Y. Attention-based models for speech recognition. In *Advances in neural information processing systems* p. 577-585, 2015.

- CISLER, J. M., OLATUNJI, B. O., FELDNER, M. T., & FORSYTH, J. P. Emotion regulation and the anxiety disorders: An integrative review. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, v.32, p.68–82, 2010.
- CLARKE, A. R., BARRY, R. J., MCCARTHY, R., & SELIKOWITZ, M. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, v.112, n.11, p.2098-2105, 2001.
- CORBETTA, M.; KINCADE, J.M.; OLLINGER, J.M.; MCAVOY, M.P.; SHULMAN, G.L. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature neuroscience*, 3(3), 292, 2000.
- CUBILLO, A.; HALARI, R.; SMITH, A.; TAYLOR, E.; RUBIA, K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *cortex*, v.48, n.2, p.194-215, 2012.
- DICKSTEIN, S.G; BANNON, K.; CASTELLANOS, F.X, MILHAM, M.P. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* n.47,1 p.1051-1062, 2006.
- DRESP-LANGLEY, B.; DURUP, J.D. consciousness exist independently of present time and present time independently of consciousness?. *Open Journal of Philosophy*, 45-4, 2012.
- DURSTON, S.; DAVIDSON, M.C.; MULDER, M.J.; SPICER, J.A.; GALVAN, A.; TOTTENHAM, N.; CASEY, B.J. Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v.48, n.9, p.881-889, 2007.
- EICHELBAUM, S.; DANNHAUER, M.; HLAWITSCHKA, M.; BROOKS, D.; KNÖSCHE, T. R.; SCHEUERMANN, G. Visualizing simulated electrical fields from electroencephalography and transcranial electric brain stimulation: A comparative evaluation. *NeuroImage*, n.101, p.513-530, 2014.
- ELAZAR, Z.; ADEY, W. R. Spectral analysis of low frequency components in the electrical activity of the hippocampus during learning. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 23, n. 3, p. 225-240, 1967.
- ELLISON-WRIGHT, I., ELLISON-WRIGHT, Z., BULLMORE, E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* p.8-51, 2008.
- EVANS, S.W.; OWENS, J.S.; WYMBS, B.T.; RAY, A. R. Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, p.1-42, 2017.
- FARAONE SV, BIEDERMAN J, MORLEY CP, SPENCER TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. v.47, p.994-1009, 2008.

FARAONE SV, GLATT SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry.*, v.71, p.754-763, 2010.

FARAONE SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International Eunethydis Meeting, p.26-28, 2010.

FEIGENBAUM, J. D., FONAGY, P., PILLING, S., JONES, A., WILDGOOSE, A., & BEBBINGTON, P. E. A realworld study of the effectiveness of DBT in the UK National Health Service. *British Journal of Clinical Psychology*, v.51, n.2, p.121–141, 2012.

FLETCHER, P.C.; HENSON, R.N. A. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, v. 124, n. 5, p. 849-881, 2001.

FONTES, R.; RIBEIRO, J.; GUPTA, D. S.; MACHADO, D.; LOPES-JÚNIOR, F.; MAGALHÃES, F.; BASTOS, V.H.; ROCHA, K.; MARINHO, V.; LIMA, G.; VELASQUES, B.; RIBEIRO, P.; ORSINI, M.; PESSOA, B.; LEITE, M.A.A.; TEIXEIRA, S. Time Perception Mechanisms at Central Nervous System. *Neurology International*. v. 8, n.1, pag.5939, 2016.

FRODL T. Comorbidity of ADHD and substance use disorder (SUD): a neuroimaging perspective. *J Atten Disord*. V.14, p.109-120, 2010.

FRODL, T.; SKOKAUSKAS, N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 125, n. 2, p. 114-126, 2012.

GAMO NJ, WANG M, ARNSTEN AF. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through alpha2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.49, p.1011-1023, 2010.

GAZZALEY, A.; NOBRE, A.C. Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in cognitive sciences*, v. 16, n. 2, p. 129-135, 2012.

GIBBINS C, WEISS M. Clinical Recommendations in Current Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of ADHD in Adults. *Current Psychiatry Reports*, v.9, p.420-6, 2007.

GIBBINS C, WEISS M. Clinical Recommendations in Current Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of ADHD in Adults. *Current Psychiatry Reports.*, v.9, p.420-6, 2007.

GIBNEY, L.; MCINTOSH, D.; DEAN, R., DUNHAM, M. Diagnosing attention disorders with measures of neurocognitive functioning. *International Journal of Neuroscience*, v.112, n.5, p.539-564, 2002.

GONZÁLEZ-CASTRO, P.; RODRÍGUEZ, C.; LÓPEZ, Á.; CUELI, M.; ÁLVAREZ, L. Attention deficit hyperactivity disorder, differential diagnosis with blood oxygenation, beta/theta ratio, and attention measures. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, v.13, n.2, p.101-109, 2013.

GREVEN, C.U.; BRALTEN, J.; MENNES, M.; O'DWYER, L.; VAN HULZEN, K. J.; ROMMELSE, N.; ... E OOSTERLAAN, B. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those

with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry*, v. 72, n. 5, p. 490-499, 2015.

GRONDIN, Simon. Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception, & Psychophysics*, v. 72, n. 3, p. 561-582, 2010.

HADAR, B.; SKRZYPEK, J. E.; WINGFIELD, A.; BEN-DAVID, B.M. Working memory load affects processing time in spoken word recognition: evidence from eye-movements. *Frontiers in neuroscience*, v.10, p.221, 2016.

HALE, J. B.; REDDY, L. A.; DECKER, S. L.; THOMPSON, R.; HENZEL, J.; TEODORI, A.; DENCKLA, M. B. Development and validation of an attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) executive function and behavior rating screening battery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v.31, n.8, p.897-912, 2009.

HANCOCK, Peter A.; RAUSCH, Robert. The effects of sex, age, and interval duration on the perception of time. *Acta Psychologica*, v. 133, n. 2, p. 170-179, 2010.

HASSELMO, M.E.; STERN, C.E. Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. *Neuroimage*, v. 85, p. 656-666, 2014.

HELENE, A.F.; XAVIER, G.F.. A construção da atenção a partir da memória Building attention from memory. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 25, n. Supl II, p. 12-20, 2003.

HERVEY, A.S.; EPSTEIN, J.N.; CURRY, J.F. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, v. 18, n. 3, p. 485, 2004.

HESSLINGER, B., VAN ELST, L. T., NYBERG, E., DYKIEREK, P., RICHTER, H., BERNER, M., et al. Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 252, n.4, p.177-184, 2002.

HIKOSAKA, O.; MIYASHITA, K.; MIYACHI, S.; SAKAI, K.; LU, X. Differential roles of the frontal cortex, basal ganglia, and cerebellum in visuomotor sequence learning. *Neurobiology of learning and memory*, v.70, n.1, 137-149, 1998.

HOOGMAN, M.; BRALTEN, J.; HIBAR, D. P.; MENNES, M.; ZWIERS, M.P.; SCHWEREN, L.S.; DE ZEEUW, P. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, v.4, n.4, p.310-319, 2017.

HWANG-GU, S.; GAU, Susan S. Interval timing deficits assessed by time reproduction dual tasks as cognitive endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder. *PloS one*, v. 10, n. 5, p. e0127157, 2015.

IVRY, R.B.; SCHLERF, J.E. Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends in cognitive sciences*, v. 12, n. 7, p. 273-280, 2008.

IVRY, R.B.; SPENCER, R.M.C. The neural representation of time. *Current opinion in neurobiology*, v. 14, n. 2, p. 225-232, 2004.

- JASPER, HERBERT H. Recent advances in our understanding of ascending activities of the reticular system. 1958.
- JESTE, S.S.; FROHLICH, J.; LOO, S.K. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, v. 28, n. 2, p. 110-116, 2015.
- KANAI, R.; REES, G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 12, n. 4, p. 231, 2011.
- KÉRI, S. The cognitive neuroscience of category learning. *Brain Research Reviews*, v. 43, n. 1, p. 85-109, 2003.
- KNOUSE LE, COOPER-VINCE C, SPRICH S, SAFREN S. RECENT Developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. *Expert Rev Neurother*. v.8, p.1537-48, 2008.
- KNOUSE LE, SAFREN SA. Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.*, v.33, p.497-509, 2010.
- KOCH, C.; TSUCHIYA, N. Attention and consciousness: two distinct brain processes. *Trends in cognitive sciences*, v. 11, n. 1, p. 16-22, 2007.
- KOFLER, M.J.; RAPPORT, M.D.; SARVER, D.E.; RAIKER, J.S.; ORBAN, S.A.; FRIEDMAN, L. M., KOLOMEYER, E.G. Reaction time variability in ADHD: A meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, v.33, n.6, p.795-811, 2013.
- KOLAR D, et al. Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. V.4, p.389-403, 2008.
- KONRAD K.; EICKHOFF S.B. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* n.31, p.904-916, 2010.
- KOOIJ S, et al. European Consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* v.10, p.67, 2010.
- KUBIK JA. Efficiency of ADHD coaching for adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. V.13, p.442-53, 2010.
- KUNTSI, J.; FRAZIER-WOOD, A. C.; BANASCHEWSKI, T.; GILL, M.; MIRANDA, A.; OADES, R.D.; FARAONE, S.V. Genetic analysis of reaction time variability: room for improvement? *Psychological medicine*, v.43, n.6, p.1323-1333, 2013.
- LAZZARO, I. et al. Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology*, v. 34, n. 2, p. 123-134, 1999.
- LINEHAN, M. M., KORSLUND, K. E., HARNED, M. S., GALLOP, R. J., LUNGU, A., NEACSIU, A. D., MCDAVID, J., COMTOIS, K. A., & MURRAY-GREGORY, A. M. Dialectical Behavior Therapy for high suicide risk in borderline personality disorder: A component analysis. Manuscript submitted for publication, 2014.
- LOO, S. K.; BARKLEY R.A. Clinical Utility of EEG in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Applied Neuropsychology* v.12, n.2, p.64-76, 2005.

- LOO, S.K.; LENARTOWICZ, A.; MAKEIG, S. Research review: Use of EEG biomarkers in child psychiatry research—current state and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 57, n. 1, p. 4-17, 2016.
- LOO, S.K.; LENARTOWICZ, A.; MAKEIG, Scott. Research review: Use of EEG biomarkers in child psychiatry research—current state and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 57, n. 1, p. 4-17, 2016.
- MANGELS, J.A.; IVRY, R.B.; SHIMIZU, N. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research*, v. 7, n. 1, p. 15-39, 1998.
- MASATLIOGLU, Y.; NAKAJIMA, D.; OZBAY, E.Y. Revealed attention. In: *Behavioral Economics of Preferences, Choices, and Happiness*. Springer, Tokyo, p. 495-522, 2016.
- MATOUSEK, M.; PETERSÉN, I. A method for assessing alertness fluctuations from EEG spectra. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, v. 55, n. 1, p. 108-113, 1983.
- MATTHEWS W.J.; MECK W.H. Time perception: the bad news and the good. *Wiley Interdisciplinary Reviews Cognitive Science*, v. 5, p. 429-446, 2014.
- MATTOS, P.; SABOYA, E.; KAEFER, H.; KNIJNIK, M.P.; SONCINI, N. *Neuropsychology of ADHD. Principles and practices in ADHD*, p.63-74, 2003.
- MAUK, M. D.; BUONOMANO, D. V. The neural basis of temporal processing. *Annu. Rev. Neurosci*, v. 27, p. 307-340, 2004.
- MCCABE, D.P.; ROEDIGER III, H.L.; MCDANIEL, M.A.; BALOTA, D.A.; HAMBRICK, D.Z. The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, v.24, n.2, p.222, 2010.
- MCCARTHY, H.; SKOKAUSKAS, N.; MULLIGAN, A.; DONOHOE, G.; MULLINS, D.; KELLY, J.; FRODL, T. Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. *JAMA psychiatry*, v.70, n.12, p.1329-1337, 2013.
- MECK, W.H. Neuropsychology of timing and time perception. *Brain and cognition*, v. 58, n. 1, p. 1-8, 2005.
- MODESTO-LOWE V, MEYER A, SOOVAJIAN V. A clinician's guide to adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Conn Med*. v.76, p.517-523, 2012.
- MORRELL, Frank. Electrophysiological contributions to the neural basis of learning. *Physiological Reviews*, v. 41, n. 3, p. 443-494, 1961.
- NEACSIU, A. D., BOHUS, M., & LINEHAN, M. M. Dialectical behavior therapy: An intervention for emotion dysregulation. In J. J. Gross (Ed.), *Handbook of emotion regulation*. New York: Guilford Press, v. 2, p.491-507, 2014.
- NELSON-GRAY, R. O., KEANE, S. P., HURST, R. M., MITCHELL, J. T., WARBURTON, J. B., CHOK, J. T., et al. A modified DBT skills training program for oppositional defiant adolescents: Promising preliminary findings. *Behaviour Research and Therapy*, v.44, n.12, p. 1811–1820, 2006.

NEUPER, C.; PFURTSCHELLER, G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *International journal of psychophysiology*, v. 43, n. 1, p. 41-58, 2001.

NICE: Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. The British Psychological Society and The Royal College Psychiatrists, 2008.

NIGG J. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical psychology review*, v.2, p. 215-228, 2013.

NIGG, J.T., CASEY B.J. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology*. Minneapolis, v.17, p.785-806, 2005.

NOREIKA, V.; FALTER, C.M.; RUBIA, K.. Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, v. 51, n. 2, p. 235-266, 2013.

NUTT DJ, ET AL. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. v.21, p.10-41, 2007.

PAN, X.C.; CHEN, X.; LIU, H.; FENG, Y.; WEI, Z.; ZHOU, Y.; WAN, X. Pressure-driven dome-shaped superconductivity and electronic structural evolution in tungsten ditelluride. *Nature communications*, n.6, p.7805, 2015.

PENNINGTON, B.F. Toward a new neuropsychological model of attention-deficit/hyperactivity disorder: subtypes and multiple deficits. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1221-1223, 2005.

PETERSEN, S.; POSNER, M.I. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience*, v. 35, p. 73-89, 2012.

PHILLIPS, I. ATTENTION TO THE PASSAGE OF TIME. *Philosophical Perspectives*. v. 26, pag. 279-289, 2012.

PIERCE, J.L.; KOSTOVA, T.; DIRKS, K.T. The state of psychological ownership: Integrating and extending a century of research. *Review of general psychology*, v. 7, n. 1, p. 84, 2003.

PIRONTI, V.A.; LAI, M.C.; MÜLLER, U.; BULLMORE, E.T.; SAHAKIAN, B.J. Personality traits in adults with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives. *British Journal of Psychiatry Open*, v.2, n.4, p.280-285, 2016.

PLISZKA SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. v.8, p.253-258, 2003.

PLISZKA SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev*. v.17, p.61-72, 2007.

- POLANCZYK G.; DE LIMA M.S.; HORTA B.L.; BIEDERMAN J.; ROHDE L.A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*, v. 6, p. 942-8, 2007.
- POLLAK, S.D.; MESSNER, M.; KISTLER, D.J.; COHN, J.F. Development of perceptual expertise in emotion recognition. *Cognition*, v.110, n.2, p.242-247, 2009.
- POURTOIS, G; SCHETTINO, A; VUILLEUMIER, P. Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: what is magic and what is not. *Biological psychology*, v. 92, n. 3, p. 492-512, 2013.
- PRINCE J, WILENS T, SPENCER T, et al. Pharmacotherapy of ADHD in adults. In: Barkley R, Ed. *Attention Defi cit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford, 2006.
- RAINS A, SCAHILL L, HAMRIN V. Nonstimulant medications for the treatment of ADHD. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. v.19, p.44-47, 2006.
- RAJALIN, M., WICKHOLM-PETHRUS, L., HURSTI, T., & JOKINEN, J. Dialectical behavior therapy-based skills training for family members of suicide attempters. *Archives of Suicide Research*, v.13, n.3, p.257–263. 58, 2009.
- RAMSAY JR. Current Status of Cognitive-Behavioral Therapy as a Psychosocial Treatment for Adult Attention-defi cit/ Hyperactivity Disorder. *Current Psychiatry Reports*. v.9, p.427-33, 2007.
- REINHARDT, M.C.; REINHARDT, C.A.U. Attention deficit-hyperactivity disorder, comorbidities, and risk situations. *Jornal de pediatria*, v. 89, n. 2, p. 124-130, 2013.
- ROSENTHAL E.N.; RICCIO, C.A.; GSANGER, K.M.; JARRATT K.P. Digit Span components as predictors of attention problems and executive functioning in children. *Archives of Clinical Neuropsychology*. Albany, v.21, p.131-139, 2006.
- RUBIA, K.; HALARI, R.; CUBILLO, A.; MOHAMMAD, A.M.; BRAMMER, M.; TAYLOR, E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, v.57, n.7, p.640-652, 2009.
- RULLMANN, M.; ANWANDER, A.; DANNHAUER, M.; WARFIELD, S. K.; DUFFY, F. H.; WOLTERS, C.H. EEG source analysis of epileptiform activity using a 1 mm anisotropic hexahedra finite element head model. *NeuroImage*, v.44, n.2, p.399-410,2009.
- SAFREN SA, OTTO MW, SPRICH S, WINETT CL, WILENS TE, BIEDERMAN J. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behaviour Research and Therapy*. v.43, p.831-42m, 2005.
- SAGVOLDEN, T.; JOHANSEN, E.B.; WOIEN, G.; WALAAS, S.I.; STORM-MATHISEN, J.; BERGERSEN, L.H.; KILLEEN, P. R. The spontaneously hypertensive rat model of ADHD—the importance of selecting the appropriate reference strain. *Neuropharmacology*, v.57, n.7, p.619-626, 2009.

- SAMBROOK, S., ABBA, N., & CHADWICK, P. Evaluation of DBT emotional coping skills groups for people with parasuicidal behaviours. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, v.35, n.2, p.241–244, 2007
- SINGH, M.K.; DELBELLO, M.P.; KOWATCH, R.A.; STRAKOWSKI, S. M. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar disorders*, v.8, n.6, p.710-720, 2006.
- SMITH ME, FARAH MJ. Are prescription stimulants “smart pills”? the epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychol Bull.* v.137, p.717-741, 2011.
- SOLANTO MV, et al. Development of a New Psychosocial Treatment for Adult ADHD. *Journal of Attention Disorders.* v.11, p.728- 36, 2008.
- SOLANTO MV, et al. Efficiency of Meta-Cognitive Therapy for Adult ADHD. *American Journal Psychiatry.* v.11, n.6, p.958-68, 2010.
- SONUGA-BARKE, E.J.S. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1231-1238, 2005.
- SPENCER T, BIEDERMAN J, WILENS T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* v.27, p.373-383, 2004.
- STEFANATOS, G.A.; BARON, I.S. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A neuropsychological perspective towards DSM-V. *Neuropsychology Review*, v. 17, n. 1, p. 5-38, 2007.
- STOFFERS, J. M., VOLLM, B. A., RUCKER, G., TIMMER, A., HUBAND, N., & LIEB, K. Psychological therapies for borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005652. 20, v. 8, 2012.
- STUSS, D.T.; LEVINE, Brian. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual review of psychology*, v. 53, n. 1, p. 401-433, 2002.
- SZOBOT, C.M.; EIZIRIK, M.; DA CUNHA, R. D.; LANGLEBEN, D.; ROHDE, L. A. Neuroimagem no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, n.23, p.32-35, 2001.
- SZURHAJ, W. et al. Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clinical neurophysiology*, v. 114, n. 1, p. 107-119, 2003.
- TEKI, S.; GRUBE, M.; GRIFFITHS, T.D. A unified model of time perception accounts for duration-based and beat-based timing mechanisms. *Frontiers in integrative neuroscience*, v. 5, p. 90, 2012.
- TOPLAK, M.E.; DOCKSTADER, C.; TANNOCK, R. Temporal information processing in adhd: findings to date and new methods. *Journal of neuroscience methods*, v.151, n.1, p.15-29, 2006.
- TOPLAK, M.E.; RUCKLIDGE, J.J.; HETHERINGTON, R.; JOHN, S.C.F.; TANNOCK, R. Time perception deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading

difficulties in child and adolescent samples. *Journal of child psychology and psychiatry*, v.44, n.6, p. 888-903, 2003.

TREISMAN, Michel. Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the " internal clock". *Psychological Monographs: General and Applied*, v. 77, n. 13, p. 1, 1963.

VALERA E.M; FARAONE S.V; MURRAY K.E; SEIDMAN L.J. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* n.6, p.1361-1369, 2007.

VANHELST, J.; BÉGHIN, L.; DUHAMEL, A.; MANIOS, Y.; MOLNAR, D.; DE HENAUW, S.; GOTTRAND, F. Physical activity is associated with attention capacity in adolescents. *The Journal of pediatrics*, n.168, p.126-131, 2016.

VERTES, R.P. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, v. 51, n. 1, p. 32-58, 2004.

VIDAL, R.; BARRAU, V.; CASAS, M.; CABALLERO-CORREA, M.; MARTÍNEZ-JIMÉNEZ, P.; RAMOS-QUIROGA, J.A. Prevalencia de síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adolescentes y adultos jóvenes con otros trastornos psiquiátricos refractarios a tratamientos previos. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, v.7, n.3, p.104-112, 2014.

VITIELLO B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* n.11, p.25-34, 2001.

WALSH, Vincent. A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in cognitive sciences*, v. 7, n. 11, p. 483-488, 2003.

WANG, Y. Neuroinformatics models of human memory: Mapping the cognitive functions of memory onto neurophysiological structures of the brain. *International Journal of Cognitive Informatics and Natural Intelligence (IJCINI)*, v. 7, n. 1, p. 98-122, 2013.

WAXMONSKY JG. Nonstimulant therapies for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults. *Essent Psychopharmacol.* v.6, p.262-276, 2005.

WEARDEN, J.H.; FERRARA, A. Subjective shortening in humans' memory for stimulus duration. *Q J Exp Psychol B.* v. 46, n. 2, pag. 163-186, 1993.

WEISS, et al. Research Forum on Psychological Treatment of Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders.*v.11, p.642- 51, 2008.

WERNICKE JF, KRATOCHVIL CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry.* v.63(suppl 12), p.50-55, 2002.

WESTOVER, M.B.; SHAFI, M.M.; BIANCHI, M.T.; MOURA, L.M.; O'ROURKE, D.; ROSENTHAL, E.S.; COLE, A.J. The probability of seizures during EEG monitoring in critically ill adults. *Clinical Neurophysiology*, v.126, n.3, p.463-471, 2015.

WIENER, M.; TURKELTAUB, P.; COSLETT, H. Branch. The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage*, v. 49, n. 2, p. 1728-1740, 2010.

WIGGINS D, SINGH K, GETZ HG, HUTCHINS DE. Effects of brief group intervention for adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Ment Health Couns.* v.21, n.1, p.82-93, 1999.

WILENS TE, et al. Cognitive therapy in the treatment of adults with ADHD: a systematic chart review of 26 cases. *Journal of Cognitive Psychotherapy Int Quarterly.* v.13, p.215-27, 1999.

WILENS, T.E.; BIEDERMAN, J.; FARAONE, S. V.; MARTELON, M.; WESTERBERG, D.; SPENCER, T.J. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *The Journal of clinical psychiatry,* v.70, n.11, p.1557, 2009.

WITTMANN, M.; SIMMONS, A.N.; FLAGAN, T.; LANE, S.D.; WACKERMANN, J.; PAULUS, M.P. Neural substrates of time perception and impulsivity. *Brain Research.* v. 1406, pag. 43-58, 2011.

YANG, J., ZHANG, D., FRANGI, A. F., & YANG, J. Y. Two-dimensional PCA: a new approach to appearance-based face representation and recognition. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence,* v.26, n.1, p.131-137, 2004.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado senhor (a),

Convidamos você a participar voluntariamente de nossa pesquisa, respondendo a escala de avaliação psicológica, fazendo atividade de avaliação da percepção temporal associada ao mapeamento cerebral por eletroencefalografia, disponibilizando dados actimétricos para a pesquisa **“Reorganização cortical e análise do déficit de atenção/hiperatividade após treinamento da percepção do tempo.”**, realizada na Universidade Federal do Piauí (UFPI). Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento. Em caso de recusa, você não será penalizado (a) de forma alguma. Leia atentamente sobre as considerações do trabalho e assine no final, caso seja sua vontade participar:

Declaração de Idade: Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei por livre vontade do projeto de pesquisa intitulado “Reorganização cortical e análise do déficit de atenção/hiperatividade após treinamento da percepção do tempo.”

Objetivo: Eu entendo que o objetivo deste projeto é investigar os circuitos cerebrais envolvidos na tarefa de visualizar um objeto em uma tela de computador e em seguida apertar a tecla enter do computador afim de, verificar minha percepção do tempo. Além disso, tenho conhecimento que será realizado um treinamento de uma hora com a tarefa em domicílio. Além disso, será realizado a eletroencefalografia em todos os dias de

coletas de dados, ou seja, um dia na semana. Em complemento responderei a um questionário relacionados com o acompanhamento e avaliação do TDAH.

Participação no estudo: Para participar deste estudo afirmo que tenho idade entre 18 e 25 anos, não fiz uso de produtos com cafeína há mais de 02 horas e não estou utilizando medicamentos controlados.

Detalhamento da técnica: A eletroencefalografia é um exame seguro, indolor e não invasivo, onde eletrodos são devidamente colocados sobre a superfície da cabeça com o intuito de registrar a atividade elétrica cerebral. A tarefa é um método seguro e não invasivo onde irei apertar um teclado do computador após aparecer um estímulo visual na tela. Além disso, as atividades da escala de avaliação não promovem nenhum tipo de esforço físico ou mental.

Procedimentos: Os procedimentos são realizados com a utilização da eletroencefalografia em repouso (sem fazer a tarefa) de 2 minutos e logo após, realizarei as tarefas (olhar o estímulo visual e apertar a tecla enter). Após realizarei mais dois minutos de repouso. Retornarei ao laboratório e será realizado no período que antecede a tarefa, uma hora de prática da tarefa se isso for solicitado. Após esse período de coleta retornarei após quinze dias e trinta dias para realizar novamente os procedimentos.

Confidencialidade: Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos. Os resultados do estudo serão publicados em revistas científicas e meu nome em nenhum momento será citado.

Riscos e benefícios: Os riscos e benefícios referentes ao estudo estão de acordo com o item V da resolução 466/12. Neste contexto, o risco referente à captação do sinal da eletroencefalografia relaciona-se com o aumento da ansiedade devido ao mapeamento cerebral possibilitar observar de alguma disfunção neurológica. Porém, isto será minimizado devido experiência do pesquisador em lidar com os sujeitos em pesquisa. Em especial, a atenção e explicação detalhada das etapas da pesquisa tendem a diminuir a ansiedade. Além disso, será realizada aferição da pressão arterial e frequência cardíaca que comumente modificam em realização de exames. Em complemento, o período de coleta dos dados é estimado em 55 minutos onde você estará confortavelmente sentado em uma cadeira com apoio dos braços. Porém, este período pode levar a dores musculares e/ou articulares. Para evitar esses efeitos você poderá interromper a coleta de dados em qualquer momento que apresente dor devido à postura continuada. No término do experimento, o pesquisador realizará a aferição da pressão arterial e frequência cardíaca com o objetivo de liberar você com as mesmas condições que iniciou o experimento. Caso ocorra qualquer alteração, você será encaminhado pelo pesquisador para acompanhamento médico. Além disso, o pesquisado responsável ao perceber qualquer risco ou dano significativo do participante comunicará imediatamente ao Sistema CEP/CONEP. Os benefícios ao participante do estudo serão direta ou indireta dependente do resultado das análises. Porém, em todo momento serão consideradas suas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Em complemento, 01:00 hora, receberei o treinamento após o período de coleta de dados a fim de receber os benefícios do tratamento.

Liberdade para interromper a participação: Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, sendo uma para o participante e a outra para o pesquisador. Além disso, como participante do estudo, posso desistir da pesquisa em qualquer tempo e qualquer dúvida ética poderá ser resolvida no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP-UFPI) pelo telefone (86) 3237-2332.

Identificação do responsável pelo estudo: Nome: Silmar Silva Teixeira Telefone: (86) 98837-4232 **E-mail:** silmar@ufpi.edu.br

Diante destas informações, declaro meu consentimento livre para a pesquisa **“Reorganização cortical e análise do déficit de atenção/hiperatividade após treinamento da percepção do tempo.”**

Parnaíba - PI _____/_____/_____

Nome do voluntário (a):

RG/CPF: _____ TEL.: _____ -

ASSINATURAS

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do participante

ANEXO II

ESCALA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE _ VERSÃO ADOLESCENTE E ADULTO

ETDAH-AD

Edyleine Bellini Peroni Benczik

LIVRO DE APLICAÇÃO

Parte integrante do Livro de Aplicação (vol. 2) da Coleção ETDAH-AD.

Nome: _____ Idade: _____ Data de Nasc.: ____/____/____

Sexo: M F CPF: _____ Estado Civil: _____ Natural de: _____

Profissão: _____ Ocupação atual: _____

Ordem de Nascimento: (1º, 2º filho): _____ Número de membros da família: _____

Tem algum vício? Sim () Não (): Se sim, qual? _____

Nível socioeconômico: () baixo () médio-baixo () médio () médio alto () alto

Data: ____/____/____ Profissional avaliador: _____

INSTRUÇÕES

Abaixo estão alguns termos descritivos de comportamentos que você poderá apresentar. Considere a ocorrência dos comportamentos no momento atual e nos últimos seis meses. Leia cada item cuidadosamente e procure não deixar nenhum em branco. Assinale com um "X" a opção que mais se adequar à sua opinião, indicando também o grau em que o comportamento ocorre (de 0 a 5).

Não rasure! Caso tenha marcado a opção incorreta, faça um círculo sobre a resposta errada e marque com um "X" a resposta certa.

Favor considerar a chave abaixo para selecionar a sua resposta.

- 0- Nunca
- 1- Muito raramente
- 2- Raramente
- 3- Geralmente
- 4- Frequentemente
- 5- Muito Frequentemente

0- Nunca	1- Muito raramente	2- Raramente	3- Geralmente	4- Frequentemente	5- Muito frequentemente
1. É atento quando conversa com alguém.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
2. É afobado no trabalho.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
3. Necessita fazer listas de tudo o que tem para fazer para não se esquecer de nada.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
4. Sente-se chateado e infeliz.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
5. Quando tem de seguir instruções (receitas, montagem de móveis), segue passo a passo e em sequência, tal como lhe é apresentado.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
6. É desorganizado financeiramente.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
7. É solitário.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
8. Termina tudo o que começa.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
9. Explode com facilidade (é do tipo pavio curto).	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
10. É detalhista e minucioso.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
11. Arruma encrenca e confusão facilmente.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
12. Mostra-se insensível à dor e ao perigo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
13. Tem sono é agitado, mexe-se na cama.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
14. É bem-aceito por todos.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
15. Costuma se dar mal por falar as coisas sem pensar.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
16. É persistente e insistente diante de uma ideia.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
17. Acidenta-se com facilidade (cai, tropeça, esbarra em móveis).	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
18. Tende a discordar das regras e normas.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
19. Dá impressão de que não sabe o que quer.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
20. Evita trabalhos longos, detalhados e complicados.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
21. Tem dificuldade para se adaptar às mudanças.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
22. A qualidade do trabalho é comprometida porque não presta atenção suficiente.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
23. Inicia uma atividade com entusiasmo e dificilmente chega ao fim, é do tipo fogo de palha.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
24. Evita as atividades que exijam esforço mental prolongado (p. ex., leitura, filmes).	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
25. Perde a paciência com os familiares.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
26. É rebelde com as pessoas e as situações.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
27. Persiste quando quer alguma coisa.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
28. Tem tendência a sonhar acordado.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
29. Faz planos cuidadosamente, considera todos os passos do começo ao fim.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
30. Parece sonhar acordado.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
31. Faz seu trabalho rápido demais.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
32. É distraído com tudo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
33. Dificilmente chega ao final de um projeto.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
34. Seu hábito de trabalho é confuso e desorganizado.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
35. Necessita estar em constante movimentação.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)

0- Nunca	1- Muito raramente	2- Raramente	3- Geralmente	4- Frequentemente	5- Muito frequentemente
36. Atrasa os pagamentos porque se esquece das datas de vencimento.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
37. Mostra-se apático e indiferente diante das situações.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
38. Tem fortes reações emocionais (p. ex., choro, explosões de raiva, bate portas, quebra objetos, etc.)	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
39. É agressivo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
40. Tem problemas com a lei e/ou com a justiça.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
41. É imprudente, arrisca sempre.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
42. É tolerante diante das situações.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
43. Tem dificuldade para permanecer sentado, quando isso se faz necessário.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
44. É conhecido pelos outros como desligado, parecendo viver no espaço.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
45. Seu jeito de ser é motivo de discussão em casa.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
46. Tira conclusões mesmo antes de conhecer os fatos.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
47. Necessita estar em situações mais perigosas e arriscadas.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
48. Tem dificuldade em aceitar a opinião dos outros.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
49. Faz as coisas devagar, apresenta um ritmo de trabalho lento.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
50. Distrai-se enquanto trabalha e outras pessoas conversam.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
51. A mente voa longe enquanto lê.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
52. Faz tudo o que dá em sua cabeça.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
53. Costuma vingar-se das pessoas, não engole sapo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
54. Precisa ser lembrado dos compromissos diários.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
55. Vive isolado, evita as atividades de grupo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
56. É mais desorganizado do que a maioria das pessoas.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
57. Não observa detalhes e minúcias.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
58. Persiste até o fim com os seus objetivos, mesmo que sejam difíceis de alcançar.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
59. Sabe aguardar a vez (p. ex., fila de banco, em consultórios, etc).	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
60. Responde antes de ouvir a pergunta inteira.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
61. É criticado por seu jeito de ser.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
62. Intromete-se em assuntos que não lhe dizem respeito.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
63. Costuma criticar os outros.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
64. Tem memória ruim para guardar instruções, ordens recebidas ou para decorar o que é preciso.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
65. Planeja suas ações, respeitando cada etapa do processo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
66. É impulsivo; age antes de pensar.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
67. Costuma se esquecer de datas, números de telefone, compromissos importantes, a não ser que os anote.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
68. Necessita de novidades e de variedades em sua vida.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)
69. Tem dificuldade para processar as informações recebidas.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4) (5)

