



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE E COMPOSIÇÃO CORPORAL: EXPLORANDO A DIREÇÃO
DA ASSOCIAÇÃO E A SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA COMPARTILHADA**

Thais Martins da Silva

Pelotas, 2020

Thais Martins da Silva

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE E COMPOSIÇÃO CORPORAL: EXPLORANDO A DIREÇÃO
DA ASSOCIAÇÃO E SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA COMPARTILHADA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Luciana Tovo Rodrigues

Co-orientador(a): Prof^a. Dr^a. Juliana dos Santos Vaz

Pelotas, RS

2020

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586a Silva, Thais Martins da

Associação entre transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e composição corporal : explorando a direção da associação e a susceptibilidade genética compartilhada / Thais Martins da Silva ; Luciana Tovo Rodrigues, orientadora ; Juliana dos Santos Vaz, coorientadora. — Pelotas, 2020.

275 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2020.

1. Epidemiologia. 2. TDAH. 3. Composição corporal. 4. Genética. 5. Ciclo vital. I. Rodrigues, Luciana Tovo, orient. II. Vaz, Juliana dos Santos, coorient. III. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Helen Gonçalves (examinador interno)

Doutora em Epidemiologia

Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Gabriele Ghisleni (examinador externo)

Doutorado em Ciências Biológicas

Universidade Católica de Pelotas

Prof. Dr. Giovanni Abrahão Salum (examinador externo)

Doutorado em Ciências Médicas: Psiquiatria

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Luciana Tovo Rodrigues (orientadora)

Doutorado em Genética e Biologia Molecular

Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Juliana Vaz (coorientadora)

Doutorado em Nutrição

Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família pelo exemplo, incentivo e apoio incondicional.

A minha orientadora pela sábia condução na orientação desde o mestrado, por todos os ensinamentos, pelo carinho, pela confiança em mim depositada e pelas oportunidades proporcionadas! Agradeço de coração por iluminar o caminho e tornar este trabalho possível.

A minha coorientadora por todo o apoio, carinho e por estar sempre disposta a me ajudar.

Agradeço também aos membros da banca, por terem aceitado o convite, pela disponibilidade e valiosa revisão deste trabalho.

Aos demais professores e colaboradores do PPGE, ao grupo PRODAH, aos pesquisadores, profissionais e aos colegas que tive o privilégio de encontrar ao longo do caminho, o meu muito obrigada pelos ensinamentos, oportunidades e momentos compartilhados.

Aos amigos queridos pelo apoio e por deixarem a jornada mais leve.

Não poderia deixar de agradecer também aos funcionários do centro de pesquisas pela dedicação e pelo suporte à mim proporcionados.

Aos participantes das coortes e de todas as pesquisas científicas aqui mencionadas.

Por fim, à CAPES, pelo apoio financeiro.

Obrigada à todos!

RESUMO

MARTINS-SILVA, Thais. **Associação entre transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e composição corporal: explorando a direção da associação e a susceptibilidade genética compartilhada.** Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, 2020.

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns na infância e adolescência, com persistência na vida adulta. Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma associação significativa entre TDAH e obesidade, com maiores estimativas dentre populações adultas. No entanto, poucos estudos empregaram de técnicas de composição corporal mais robustas para avaliar essas associações e poucos exploraram a relação genética entre as duas condições. A presente tese teve como objetivo investigar a relação entre TDAH e obesidade em uma perspectiva observacional e outra genética, por meio de três estudos. O primeiro estudo avaliou a presença e a direção do efeito causal da associação entre o índice de massa corporal (IMC) e TDAH por meio de análise de randomização Mendeliana de duas amostras, empregando estatísticas summarizadas de estudos genômicos para cada fenótipo. Os resultados sugeriram uma relação causal do IMC em direção ao TDAH. A análise estratificada por função gênica sugeriu que genes envolvidos em rotas não neurológicas, como biossíntese e metabolismo lipídico e sistema imunológico, por exemplo, além de genes relacionados a funções neurobiológicas, possam também estar atuando nessa relação. No segundo artigo investigou-se a relação entre TDAH e obesidade utilizando dados da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 usando duas perspectivas: uma observacional e uma genética. A primeira investigou a associação entre medidas de composição corporal (IMC, massa gorda [MG] e massa livre de gordura [MLG]) e TDAH aos 30 anos. A segunda investigou fatores genéticos compartilhados entre IMC e TDAH por meio de um escore de risco poligênico (do inglês *polygenic risk score*; PRS) de IMC e de avaliação de genes super expressos no sistema de recompensa cerebral na relação entre ambas as condições. Os resultados mostraram uma associação positiva entre IMC, MG e TDAH aos 30 anos e uma diminuição sugestiva da chance de TDAH com o aumento da MLG. Em relação a abordagem genética observou-se uma associação sugestiva do PRS de IMC com TDAH. Ainda, os genes relacionados ao sistema de recompensa foram associados ao IMC entre os indivíduos com componente genético para o fenótipo e, indiretamente, com maior risco para TDAH. O terceiro estudo investigou a associação entre presença e sintomatologia de TDAH e a composição corporal (IMC, MG, MLG e massa magra [MM]) nos dados da coorte de nascimentos de Pelotas de 1993. Avaliou também a relação temporal entre TDAH e IMC por meio de *Cross-Lagged Panel Model* (CLPM). Os resultados mostraram associação entre TDAH, MM, MLG e MG, bem como entre sintomas de

hiperatividade e IMC aos 22 anos. A presença de sintomas de TDAH aos 11 anos de idade foi associado a maior IMC aos 15 anos e maior composição de massa gorda e menor massa magra no início da idade adulta. Os resultados desta tese corroboram com os achados de associação entre TDAH e obesidade e sugerem que possa haver bidirecionalidade na associação, bem como um envolvimento de vias não neurológicas e neurológicas nessa relação.

Palavras-chave: ADHD; BMI; Obesity; Body composition; Mendelian randomization; Reward system; Polygenic risk score; Life-course approach.

ABSTRACT

MARTINS-SILVA, Thais. **Association between attention deficit hyperactivity disorder and body composition: exploring the direction of the association and shared genetic susceptibility.** Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, 2020.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common neuropsychiatric disorders in childhood and adolescence, with persistence in adulthood. Clinical and epidemiological studies have shown a significant association between ADHD and obesity, with higher estimates among adults. However, few studies have applied robust body composition techniques to assess these associations, and explored the genetic relationship between them. The present thesis aimed to investigate the relationship between ADHD and obesity under an observational and a genetic perspective, through three studies. The first study evaluated the presence and direction of the causal effect of the association between body mass index (BMI) and ADHD through two sample Mendelian randomization analysis, using summary statistics from genomic studies for each phenotype. The results suggested a causal relationship of BMI towards ADHD. The analysis stratified by gene function suggests that genes involved in non-neurological pathways, such as biosynthesis and lipid metabolism, and immune system, in addition to genes related to neurobiological functions, may play an important role on this relationship. In the second study, the relationship between ADHD and obesity was investigated by using data from the 1982 Pelotas birth cohort using two perspectives: an observational and a genetic one. The first aimed to investigate the association between body composition measures (BMI, fat mass [FM] and fat-free mass [FFM]) and ADHD at the age of 30. The second investigated genetic factors shared between BMI and ADHD, using a BMI polygenic risk score (PRS) and exploring the role of overexpressed genes in the brain reward system, using a gene-based association analysis. The results showed a positive association between BMI, FM, and ADHD at the age of 30 and a suggestive decrease in the chance of ADHD with the increase in FFM. Regarding the genetic approach, there was a suggestion of an association between the PRS of BMI and ADHD. Besides, genes related to the reward system were associated with BMI among individuals with a genetic component for a higher BMI and, indirectly, with a higher risk for ADHD. The third one aimed to investigate the association between ADHD (and ADHD symptoms) and body composition (BMI, FM, FFM, and lean mass [LM]) using data from the 1993 Pelotas birth cohort. The temporal relationship between ADHD and BMI was also assessed using Cross-Lagged Panel Model (CLPM). The results showed an association between ADHD and LM, FFM, and FM, as well as between symptoms of hyperactivity and BMI. Moreover, the presence of ADHD symptoms at the age of 11 was able to predict higher BMI values at the age of 15 and a worse body composition in adulthood. Finally, the results of this thesis provide further evidence linking ADHD to obesity and suggest a possible existence of a bidirectional association as well as an involvement with both neurological and non-neurological pathways in this relationship.

Keywords: ADHD; BMI; Obesity; Body composition; Mendelian randomization; Reward system; Polygenic risk score; Life-course approach.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA.....	12
SEÇÃO II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO	105
SEÇÃO III. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO	109
SEÇÃO IV. ARTIGOS	180
Artigo 1	181
Artigo 2	216
Artigo 3	247
SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA.....	274

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi elaborada conforme as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), como requisito para a conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia da aluna Thais Martins da Silva, sob orientação da Profª. Drª. Luciana Tovo Rodrigues e coorientação da Profª. Drª. Juliana dos Santos Vaz.

Este volume é composto por cinco seções: (i) projeto de pesquisa aprovado pela banca examinadora em 29/08/2018; (ii) modificações do projeto realizadas após a qualificação do projeto; (iii) relatório do trabalho de campo realizado entre março e dezembro de 2018; (iv) três artigos desenvolvidos ao longo do período de doutoramento; (v) nota à imprensa, contendo a síntese dos resultados obtidos nesta tese e elaborado para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica.

Os artigos que serão apresentados para a banca estão descritos a seguir, assim como os seus objetivos. Os artigos foram formatados de acordo com as normas de cada revista considerada para a submissão/publicação.

- a. **Artigo 1** – “*Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study*”. O estudo está publicado na revista *International Journal of Obesity*. Este artigo teve por objetivo avaliar a presença e a direção do efeito causal da associação entre índice de massa corporal (IMC) e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) por meio de randomização Mendeliana.
- b. **Artigo 2** – “*Association between ADHD and obesity: exploring the role of genetic shared component and potential reward system mechanism in a population based cohort*”. O estudo está submetido à revista *Journal of Psychiatric Research*. O artigo teve por objetivo avaliar a relação entre TDAH e obesidade utilizando os dados coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos, por meio de duas perspectivas: uma observacional, com o objetivo de investigar a associação de medidas de composição corporal (IMC, massa gorda [MG] e massa livre de gordura [MLG]); e uma genética, a qual investigou o compartilhamento de fatores genéticos entre

IMC e TDAH, com uso de um escore de risco poligênico de IMC e com análise de genes super expressos no sistema de recompensa.

- c. **Artigo 3 –** *Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood predicts body composition measurements in adolescence and adulthood in a population-based birth cohort.* Este artigo teve por objetivo avaliar a associação entre TDAH, sua sintomatologia e composição corporal (IMC, MG, MLG e massa magra) utilizando os dados coorte de nascimentos de Pelotas de 1993. Avaliou-se também a relação temporal entre TDAH e IMC, incorporando dados dos acompanhamentos dos 11, 15, 18 e 22 anos de idade por análise de *Cross-Lagged Panel Model* e regressão linear múltipla. Este artigo está formatado nas normas científicas para ser submetido ao periódico *Psychological Medicine*.

SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA

Projeto de pesquisa apresentado em agosto de 2018



PROJETO DE PESQUISA

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e composição corporal na vida adulta: efeito da persistência do transtorno e susceptibilidade genética compartilhada

Thais Martins da Silva

Pelotas, 2018

Thais Martins da Silva

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e composição corporal na vida adulta: efeito da persistência do transtorno e susceptibilidade genética compartilhada

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Luciana Tovo Rodrigues

Co-orientador(a): Prof^a. Dr^a. Juliana dos Santos Vaz

Pelotas, 2018

RESUMO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns na infância e adolescência e com persistência na vida adulta. Caracterizado por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, com etiologia complexa relacionada a inúmeras causas, incluindo fatores genéticos e ambientais, porém não totalmente estabelecidos. Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma associação significativa entre TDAH e obesidade, com maiores estimativas dentre populações adultas, embora sejam pouco estudadas. Até o momento, sabe-se que indivíduos com TDAH ao longo da vida possuem um número maior de comorbidades, inclusive psiquiátricas, em comparação aqueles com TDAH remissivo ou sem TDAH ao longo da vida. No entanto, poucos estudam objetivam avaliar a persistência de sintomas de TDAH e obesidade, bem como as possíveis diferenças entre o TDAH remissivo. Além disso, poucos estudos utilizam-se de técnicas de composição corporal mais robustas para avaliar essas associações e poucos visaram compreender a relação genética entre as duas condições. Desses, a estratégia de gene-candidato com a avaliação restrita a poucos marcadores genéticos é a mais frequente. O presente projeto tem por objetivo investigar a relação entre TDAH e obesidade em uma perspectiva observacional e genética, por meio de três estudos. O primeiro estudo irá revisar a literatura em busca de mecanismos genéticos compartilhados entre ambas as condições. O segundo irá estudar o compartilhamento genético entre TDAH e obesidade em uma perspectiva genômica, utilizando-se de dados genéticos da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos. O terceiro estudo irá investigar a relação entre a trajetória de TDAH durante a vida, considerando-se três pontos no tempo (11, 15 e 22 anos) e o impacto na composição corporal (IMC, % de massa gorda, % de massa livre de gordura e massa óssea total) em adultos aos 22 anos da coorte de nascimentos de Pelotas de 1993.

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados durante a revisão de literatura.....	25
Figura 2. Modelo conceitual para a relação entre TDAH e obesidade.....	40
Figura 3. Gráfico acíclico direcionado representando as relações de estudo proposta no artigo: Trajetória de TDAH ao longo da vida e composição corporal aos 22 anos, ajustado para os potenciais fatores de confusão. As setas verdes representam caminhos causais entre exposição e desfecho. O diagrama foi construído com o auxílio do software Dagitty (disponível em http://www.dagitty.net).....	51
Figura 4. Gráfico acíclico direcionado representando as relações de estudo propostas no artigo: Associação entre o escore poligênico de TDAH e o IMC aos 30 anos, ajustado para os possíveis fatores de confusão (Modelo I); Associação entre o escore poligênico de IMC e o TDAH aos 30 anos ajustado para os possíveis fatores de confusão (Modelo II). A seta verde representa um caminho causal entre exposição e desfecho. O diagrama foi construído com o auxílio do software Dagitty (disponível em http://www.dagitty.net).....	63

Lista de tabelas

Tabela 1. Acompanhamento até o momento para a Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.....	46
Tabela 2. Descrição da trajetória de TDAH ao longo da vida proposta para o presente artigo.....	47
Tabela 3. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poder para detectar uma diferença na escala de IMC entre as categorias de ausência de TDAH ao longo da vida vs. TDAH persistente.....	52
Tabela 4. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poder para detectar uma diferença na escala de IMC entre as categorias de TDAH persistente vs. TDAH remissivo.....	53
Tabela 5. Descritores utilizados na busca de artigos referentes a TDAH e obesidade.....	54
Tabela 6. Acompanhamentos até o momento para a Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982.....	56

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

ASRS	Escala de Autopreenchimento Adulto do TDAH da Organização Mundial da Saúde
BNDF	<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
ASTN2	<i>Astrotactin 2</i>
CHRNA4	Gene receptor de acetilcolina
CDH13	<i>Cadherin 13</i>
CTNNA2	<i>Catenin (cadherin associated protein), alpha 2</i>
CNVs	Variações no número de cópias
CPF	Córtex pré-frontal
DA	Dopamina
DAG	Gráfico Acíclico Direcionado
DAT-1	Gene receptor de dopamina
DBH	Gene da dopamina beta-hidroxilase
DCNT	Doença crônica não transmissível
DP	Desvio padrão
DRD2	Gene receptor da dopamina D2
DRD4	Gene receptor da dopamina D4
DSM-4	Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais edição 4
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais edição 5
DUSP6	<i>Dual specificity phosphatase 6</i>
DXA	Absorciometria por duplo feixe de raios X
FNTA	<i>Farnesyltransferase, CAAX box, alpha</i>
FOXP2	<i>Forkhead box protein P2</i>
FTO	<i>Gene fat mass and obesity associated</i>
GFOD1	<i>Glucose-fructose oxidoreductase domain containing 1</i>
GOLGA7	<i>Golgin A7</i>
GPRC5B	<i>G-protein coupled receptor family C group 5 member B</i>
HTR1B	Gene receptor de serotonina 1B
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice Massa Corporal
GIANT	<i>The Genetic Investigation of ANthropometric Traits</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>
KALRN	<i>Kalirin RhoGEF kina</i>
KAT6A	<i>Lysine acetyltransferase 6^a</i>
KG	Kilograma
MAF	Frequência do alelo menor
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MC4-R	Gene receptor de Melacortina-4
NUDT3	<i>Nudix; Nucleoside Diphosphate Linked Moiety X-type Motif 3</i>
NE	Norepinefrina
NSE	Nível socioeconômico
NKX6-3	<i>NK6 homeobox 3</i>
Pb	Pares de bases

PGC	Consórcio de Genômica Psiquiátrica
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados
PRS	Escore de risco poligênico
RO	Razão de <i>odds</i>
RR	Risco relativo
SDQ	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i>
<i>SLC6A3</i>	Gene transportador de dopamina
<i>SLC6A4</i>	Gene transportador de serotonina
<i>SLC9A9</i>	<i>Solute carrier family 9 member A9</i>
<i>SNAP-25</i>	<i>Synaptosome associated protein 25</i>
SNAP-IV	<i>Rating Scale is a revision of the Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single-Nucleotide Polymorphism</i>
SRQ-20	<i>Self Report Questionnaire</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
UFPel	Universidade Federal de Pelotas
<i>VPS4A</i>	<i>Vacuolar protein sorting-associated protein 4A</i>
<i>5HTR2A</i>	Gene receptor de serotonina

ARTIGOS PLANEJADOS

Artigo original 1 – *Relação entre a trajetória de TDAH e composição corporal em uma amostra de base populacional: coorte de nascimentos de Pelotas de 1993.*

Artigo de revisão 2 – *Aspectos genéticos e elementos moleculares compartilhados entre o TDAH e a obesidade: revisão sistemática.*

Artigo original 3 – *Associação bidirecional entre fatores genéticos relacionados ao TDAH e IMC na coorte de nascimentos de Pelotas de 1982.*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1. Aspectos relacionados à revisão não sistemática da literatura	25
2.1.1. TDAH: Aspectos gerais, epidemiológicos, diagnóstico e de tratamento	25
2.1.2. Neurobiologia do TDAH	27
2.1.2.1. Sistema de recompensa	28
2.1.3. Etiologia do TDAH	29
2.1.4. Aspectos genéticos relacionados ao TDAH	30
2.1.5. Obesidade: Aspectos gerais, epidemiológicos, diagnóstico e de tratamento.....	33
2.1.6. Etiologia e aspectos genéticos relacionados à obesidade.....	34
2.2. Aspectos relacionados à revisão sistemática da literatura	35
2.2.1. Associação entre TDAH e obesidade em artigos observacionais.....	38
2.2.2. Aspectos genéticos compartilhados entre TDAH e obesidade	43
3. MARCO TEÓRICO.....	46
3.1. Hipóteses de causalidade entre TDAH e obesidade.....	46
3.2. Fatores envolvidos na relação entre TDAH e obesidade	50
4. JUSTIFICATIVA	52
5. OBJETIVOS	53
5.1. Objetivo geral	53
5.2. Objetivos específicos.....	53
6. HIPÓTESES	53
7. MÉTODOS	54
7.1. Metodologia do estudo 1	54
7.1.1. Fonte de dados	54
7.1.2. Critérios de exclusão	55
7.1.3. Instrumentos	55
7.1.4. Aspectos éticos.....	58
7.1.5. Plano de análise	58
7.1.6. Cálculo do poder.....	60
7.2. Metodologia do estudo 2	62
7.2.1. Fonte de dados	62
7.2.2. Critérios de elegibilidade.....	63
7.3. Metodologia do estudo 3	63

7.3.1. Fonte de dados	63
7.3.2. Critérios de exclusão	65
7.3.3. Instrumentos	65
7.3.4. Aspectos éticos	69
7.3.5. Plano de análise	70
8. CRONOGRAMA	72
9. FINANCIAMENTO	72
Apêndice A – Revisão sistemática da literatura	74
REFERÊNCIAS	90

1. INTRODUÇÃO

O Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais comuns durante a infância e adolescência que caracteriza-se por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade (BIEDERMAN e FARAONE, 2005). A prevalência do transtorno na infância é estimada em torno de 5% (POLANCZYK *et al.*, 2007; POLANCZYK *et al.*, 2014), enquanto na vida adulta é aproximadamente 2,5% (SIMON *et al.*, 2009), com cerca de 80% dos casos apresentando sintomas persistentes de TDAH ao longo da vida (FARAONE *et al.*, 2003; CAYE *et al.*, 2016).

O TDAH é uma condição de etiologia complexa, relacionada a inúmeras causas, incluindo fatores genéticos e ambientais, porém não totalmente estabelecida (THAPAR *et al.*, 2013). Apesar da baixa prevalência, o TDAH acarreta um enorme impacto na vida dos indivíduos afetados, ocasionando baixa autoestima, delinquência e comprometimento da relação intrafamiliar e sociedade, quando adultos (BIEDERMAN *et al.*, 2006). Ainda, o TDAH é uma condição que apresenta alta frequência de comorbidades sendo as psiquiátricas, como transtornos de oposição desafiante, transtorno de conduta, transtorno de humor e transtorno específico de aprendizagem, mais frequentes em crianças e adolescentes, enquanto que os transtornos de abuso de substâncias, personalidade social e outros tipos de transtornos de personalidade são mais frequentes em adultos (APA, 2013; TORGERSEN *et al.*, 2006; SOBANSKI *et al.*, 2007). Recentemente, tem se dado mais atenção para outras comorbidades crônicas como a obesidade.

Nas últimas décadas a prevalência de obesidade aumentou entre crianças, adolescentes e adultos, não apenas em países de alta renda como também entre aqueles em com baixa e média renda, com impacto em termos de saúde pública devido a sua alta morbidade (WHO, 2014).

Estudos epidemiológicos (PAGOTO *et al.*, 2009; KHALIFE *et al.*, 2014) têm demonstrado uma associação significativa entre TDAH e obesidade. Recente metanálise de 42 estudos, a qual incluiu 728.136 indivíduos, observou que a prevalência de obesidade foi cerca de 40% maior em crianças com TDAH em comparação com aquelas sem o transtorno. O valor em adultos foi ainda mais notável, atingindo cerca de 70% (CORTESE *et al.*, 2016). Estudos longitudinais têm demonstrado que sintomas de TDAH na infância poderiam levar a obesidade na infância/adolescência e idade adulta, sugerindo que o TDAH poderia preceder

cronologicamente essa relação (CORTESE *et al.*, 2013; KHALIFE *et al.*, 2014). No entanto, pouco se sabe sobre a persistência de sintomas de TDAH ao longo da vida e obesidade. Um dos poucos estudos que se propuseram a avaliar o impacto da persistência de TDAH ao longo da vida na obesidade demonstrou um maior impacto na obesidade durante a vida adulta entre homens com TDAH remissivo (caracterizado pela presença de TDAH durante a infância/adolescência e a remissão dos sintomas na vida adulta) (CORTESE *et al.*, 2013). Apesar dos achados, a associação na direção contrária também foi observada (PEREZ-BONAVENTURA *et al.*, 2015), sugerindo uma bidirecionalidade dessa associação.

Em virtude dos seus principais sintomas e transtornos comórbidos associados, o TDAH impõe um enorme fardo individual, à família e à sociedade. No nível individual, sabe-se que indivíduos com TDAH ao longo da vida possuem um número maior de comorbidades, inclusive psiquiátricas em comparação aqueles com TDAH remissivo ou sem TDAH em qualquer momento da vida (HAAVIK *et al.*, 2010).

Mecanismos genéticos comuns a ambas as condições também têm sido sugeridas na literatura, porém os estudos são em sua maioria realizados com a abordagem de genes candidatos e os resultados são inconsistentes. A divergência entre os resultados apresentados até o momento na literatura demonstra a necessidade de mais investigações acerca do assunto.

Diante disso, este projeto objetiva avaliar a relação entre TDAH e o estado nutricional utilizando dados observacionais e genéticos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão de literatura foi elaborada com o objetivo de traçar um panorama a respeito dos possíveis aspectos genéticos e observacionais relacionados ao TDAH e à obesidade. Primeiramente, serão abordados estudos obtidos em uma revisão não sistemática da literatura sobre cada tema individualmente (item 2.1). Logo após será apresentado os resultados da busca sistemática explorando a relação entre ambas às condições em uma perspectiva observacional e genética (item 2.2).

2.1. Aspectos relacionados à revisão não sistemática da literatura

2.1.1. TDAH: Aspectos gerais, epidemiológicos, diagnóstico e de tratamento

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por sintomas persistentes de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade (APA, 2013). Com base nos critérios provenientes da quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-5) (APA, 2013) são reconhecidas três apresentações da doença: predominantemente hiperativo/impulsivo; predominantemente desatento; e a combinação de ambos os tipos. A literatura tem demonstrado um perfil distinto entre as diferentes apresentações de TDAH, no qual aqueles indivíduos do tipo combinado apresentam maiores prejuízos funcionais do que os demais (FARAONE *et al.*, 1998), o tipo desatento exige um maior auxílio extraclasse, e o tipo hiperativo/impulsivo apresenta um maior comprometimento nos relacionamentos sociais e índices mais elevados de agressividade e de transtorno de conduta (MURPHY *et al.*, 2002).

Em geral, o TDAH em adultos é mais heterogêneo do que em populações pediátricas, incluindo um espectro mais amplo da desregulação emocional e comprometimento funcional (KATZMAN *et al.*, 2017). Ainda, na maioria dos casos, os sintomas de TDAH na infância continuam persistentes ao longo da vida (CAYE *et al.*, 2016). Evidências clínicas sustentam a hipótese de diferentes tipos de TDAH ao longo da vida, com uma maior carga de sintomas de desatenção, bem como comorbidades psiquiátricas mais prevalentes entre aqueles com TDAH persistente em comparação ao TDAH na infância (HAAVIK *et al.*, 2010). Cerca de 80% dos adultos com TDAH têm pelo menos um transtorno psiquiátrico coexistente, incluindo transtorno depressivo maior, transtornos de ansiedade e humor, abuso de substâncias e transtornos de personalidade (TORGERSEN *et al.*, 2006; SOBANSKI *et al.*, 2007). Apesar do impacto que a presença desse transtorno pode causar em adultos, incluindo baixo desempenho no trabalho, menor status socioeconômico, problemas conjugais e com a lei (BIEDERMAN *et al.*, 2006), essa população ainda é pouco estudada.

Uma importante distinção entre os sexos é observada, havendo maior proporção de diagnósticos entre os homens, embora os achados sejam maiores em estudos clínicos do que em estudos comunitários e do subtipo hiperativo e/ou

impulsivo em relação às mulheres (BIEDERMAN *et al.*, 2004; ANSELMI *et al.*, 2010). Além disso, maiores prevalências de TDAH são evidenciadas entre indivíduos mais jovens, não brancos e pertencentes a classes socioeconômicas mais baixas (SCAHILL e SCHWAB-STONE, 2000; ANSELMI *et al.*, 2010).

Os sintomas de TDAH, em geral, têm início na infância (antes dos 12 anos de idade), embora o diagnóstico seja realizado durante a idade escolar, período no qual essas crianças e adolescentes passam a ter problemas relacionados ao desempenho acadêmico, evasão escolar, encontros sexuais espontâneos e maior incidência de doenças sexualmente transmissíveis (CHILDRESS e BERRY, 2012; KLEIN *et al.*, 2012). Ainda, a baixa autoestima pode levar a dificuldades de relacionamento diárias e aumento do uso de substâncias ilícitas (CHILDRESS e BERRY, 2012). O diagnóstico de TDAH é clínico, o qual a idade de 12 anos de idade como critério diagnóstico é estabelecido com base nos critérios do DSM-5 (APA, 2013), o qual lista inúmeros sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade que devem estar presente em pelo menos dois ambientes (em geral, familiar e escolar) e por um período mínimo de seis meses. Em crianças e adolescentes jovens (menores que 17 anos), para o diagnóstico é necessário à presença de seis ou mais sintomas por pelo menos seis meses. Já entre adolescentes mais velhos ou adultos (17 anos ou mais), a presença de pelo menos cinco sintomas pode ser considerada diagnóstico para o transtorno (APA, 2013). Apesar de incomum, o TDAH pode ter início durante a vida adulta, sendo caracterizado por uma desordem própria e distinta, com sintomas mais severos do que aqueles observados no TDAH com início na infância ou adolescência e costumam ser acompanhados de acidentes de carros, prisões e comportamentos criminosos (AGNEW-BLAIS *et al.*, 2016). No entanto, essa relação ainda não está bem estabelecida.

Apesar de os tratamentos disponíveis para o TDAH incluírem estratégias não farmacológicas, como terapias comportamentais, treinamento cognitivo e abordagens dietéticas para a melhora dos sintomas (SONUGA-BARKE *et al.*, 2013), em geral, a primeira linha de tratamento escolhida para crianças em idade escolar, adolescentes e adultos é o uso de medicamentos psicoestimulantes (como metilfenidato ou anfetaminas) (KOESTERS *et al.*, 2009; CASTELLS *et al.*, 2011).

2. 1.2. Neurobiologia do TDAH

Dentre as áreas de pesquisa da neurobiologia do TDAH estão os estudos de neuroimagem, os quais fornecem evidências de anormalidades morfológicas do cérebro de indivíduos com TDAH, incluindo as regiões do cerebelo, lóbulo temporoparietal, gânglios de base e *corpus callosum* (CHERKASOVA e HECHTMAN, 2009; GIEDD e RAPOPORT, 2010). Uma das primeiras metanálises de achados estruturais com a utilização da técnica de imagem por ressonância magnética mostrou que as regiões cerebrais que apresentaram maiores reduções volumétricas no grupo TDAH em comparação aqueles sem o transtorno incluíram o *vermis cerebelar inferior posterior*, esplênio, o lado direito do *corpus callosum* e o volume cerebral direito e total (VALERA *et al.*, 2007). Entretanto, a influência do status de medicação sobre a redução do volume das estruturas investigadas, relação já demonstrada pela literatura (NAKAO *et al.*, 2011), não pode ser descartada no estudo citado. Ademais, outras regiões com anomalias estruturais têm sido exploradas, como a amígdala (em conjunto com um possível aumento compensatório da base do hipocampo) (PLESSEN *et al.*, 2006) e o tálamo (IVANOV *et al.*, 2010), fornecendo assim evidência neurobiológica para apoiar as alterações emocionais e sensoriais complexas frequentemente descritas em crianças com TDAH.

Ademais, hipóteses a respeito da redução da função cerebral, por meio da redução do volume ou função da matéria cinza e branca do cérebro têm sido sugeridas. Tais alterações poderiam levar a falhas no processo cognitivo e na velocidade do processamento de resposta, atenção, planejamento motor e outros comportamentos vinculados ao TDAH (NAKAO *et al.*, 2011; CORTESE, 2012). Nesse sentido, há evidências de que indivíduos com TDAH possuam uma maturação mais lenta do córtex pré-frontal (CPF) (SHAW *et al.*, 2007) ou volume e atividade reduzida do CPF caudado ou cerebelo (ARNSTEN e PLISZKA, 2011), impactando a regulação da atenção, pensamentos, emoções, comportamento e ações (ARNSTEN e PLISZKA, 2011; KESNER e CHURCHWELL, 2011).

A atividade entre esses locais é mantida por um conjunto de receptores de neurotransmissores, sendo a dopamina (DA) e a norepinefrina (NE) os mais estudados em função do mecanismo de ação conhecido do metilfenidato, o qual poderia levar a um aumento da regulação no CPF (ARNSTEN, 2007; WANG *et al.*,

2007; BOWTON *et al.*, 2010). Em roedores, baixas doses de metilfenidato produzem um aumento de cerca de 400% de NE e 200% de DA no CPF (BERRIDGE *et al.*, 2006).

Alterações do sistema dopaminérgico têm sido sugeridas como um dos possíveis mecanismos associados ao desenvolvimento do TDAH. A diminuição da densidade de receptores de DA ou do polimorfismo dos genes que codificam os receptores de dopamina D₄ e D₅ (*DRD4* e *DRD5*) ou ainda do seu transportador (*DAT-1*) (TRIPP e WICKENS, 2009), seriam considerados fatores envolvidos na patofisiologia do transtorno. Os receptores de dopamina D₄ estão localizados nos interneurônios do CPF, sendo responsável pelo controle das ações gabaérgicas, assim, os receptores D₄ com menor funcionalidade poderiam levar a inibição excessiva das redes do CPF (WANG *et al.*, 2002). Apesar de os mecanismos relacionados ao sistema NE ainda não estarem bem determinados, sabe-se que a transmissão da NE pode ser desregulada em alguns pacientes por alterações genéticas na enzima que sintetiza NE e da dopamina-β-hidroxilase (DBH) (TATIANA *et al.*, 2002).

2.1.2.1. Sistema de recompensa

Em humanos, o processo de recompensa envolve as seguintes áreas: (a) mesencéfalo, o *striatum ventral* (particularmente o núcleo *accumbens*); (b) córtex orbitofrontal; e (c) outras áreas do CPF. Segundo o modelo proposto por Sonuga-Barke, os sintomas do TDAH surgem de anormalidade dentro de corticocircuitos estriatais e dos circuitos de recompensa, principalmente o núcleo *accumbens*, resultando em um controle inibitório fraco e alterações do processo de recompensa e antecipação, respectivamente. Corroborando este modelo, estudos de neuroimagem sugerem anormalidade em circuitos de processamento motivacional e de recompensas em crianças com TDAH quando comparadas com aquelas sem o transtorno (SEYMOUR *et al.*, 2015).

É demonstrada uma sobreposição desses circuitos em relação à obesidade, onde alimentos hiperpalatáveis (com uma carga elevada de açúcares e gorduras, por exemplo) constituem uma recompensa primária, com os fenótipos relacionados ao comer excessivo conhecidos por envolver motivação e recompensar as regiões

de processamento dentro das vias dopaminérgicas (MILLICHAP, 2008; LOURENÇO *et al.*, 2008).

Apesar de se saber que a neurotransmissão dopaminérgica está altamente relacionada ao sistema de recompensa, pouco se sabe sobre os fatores genéticos que modulam o seu funcionamento em uma perspectiva genômica. Um dos poucos estudos que buscou investigar essa associação foi o *Genome-Wide Association Study* (GWAS) realizado por JIA *et al.*, (2016), o qual investigou o padrão de ativação cerebral durante a antecipação de recompensa medida através da resposta dependente de oxigênio no sangue em análises de neuroimagem funcional do IMAGEN Study. O estudo detectou um marcador no sexto ítron do gene *VPS4A* (*Vacuolar protein sorting-associated protein 4A*), o SNP rs16958736. Esse gene estaria relacionado a codificação de uma ATPase envolvida no transporte de receptores acoplados à proteína G, incluindo os receptores de dopamina (BLOCH *et al.*, 2003). Ainda, utilizando-se de uma análise de haplótipos de todo o *locus* do *VPS4A*, JIA *et al.*, (2016) observou que o haplótipo GCTAGG (rs246129; rs153050; rs16958736; rs1127231; rs3852689; e rs12258, respectivamente) foi significativamente associado a sintomas de hiperatividade em meninos. Entretanto, não foi observada associação entre hiperatividade e o marcador rs16958736, indicando que, embora o gene *VPS4A* esteja envolvido na regulação da sensibilidade à recompensa e hiperatividade, este polimorfismo provavelmente seja um marcador para uma variante genética causal não detectada.

2.1.3. Etiologia do TDAH

O TDAH possui uma etiologia complexa ainda não totalmente elucidada. No entanto, sabe-se que o componente genético, ou herdabilidade – discutido em um tópico específico nessa revisão – corresponde a aproximadamente 76% (FARAONE e MICK, 2010), sendo o restante, atribuído a fatores ambientais (COGHILL e BANASCHEWSKI, 2009).

Estudos sugerem que as condições ambientais relacionadas ao período pré-natal, perinatal e no pós-parto podem impactar o risco de desenvolver TDAH. Em relação ao período pré-natal e perinatal podemos destacar as condições maternas como Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional, tabagismo e consumo de álcool durante a gestação, anemia, parto do tipo cesariano, baixo peso ao nascer,

prematuridade, encefalopatia, pequeno perímetro céfálico, exposição intrauterina à cocaína, chumbo, deficiência de iodo e problemas na tireoide (MILLICHAP, 2008; ANDERSEN *et al.*, 2018). Em relação ao período pós-natal, algumas doenças infantis como meningite e outras infecções virais, encefalite, otite média, anemia, doença cardíaca, doença da tireoide, epilepsia, distúrbios autoimunes e doenças metabólicos tem sido associada ao TDAH (MILLICHAP, 2008). Ainda, adversidades psicossociais e comorbidades psiquiátricas individuais associadas, como depressão e ansiedade podem contribuir para o surgimento do TDAH (MILL e PETRONIS, 2008; CORTESE e VINCENZI, 2012; CORTESE e TESSARI, 2017).

Embora controversas, há hipóteses de que aditivos alimentares artificiais como os corantes, sacarose e alimentos ricos em salicilatos poderiam ser importantes agentes etiológicos ambientais individuais (MILLICHAP, 2008). Assim como, os efeitos benéficos do uso de vitaminas, minerais e ácidos graxos poliinsaturados em pacientes com TDAH tem sido avaliado (ARNOLD *et al.*, 2013). Recentemente, há novas hipóteses de que o comportamento materno como o consumo de cafeína (DEL-PONTE *et al.*, 2016) e uso de medicamentos como o paracetamol (AVELLA-GARCIA *et al.*, 2016; YSTROM *et al.*, 2017) durante a gestação poderiam estar envolvidos na etiologia do TDAH. No entanto, mais evidências acerca da etiologia desse transtorno devem ser consideradas.

Recentemente, a interação gene-ambiente tem sido apontada como fator contribuinte para a etiologia do TDAH (FARAONE e MICK, 2010). Essas interações ocorrem quando os fatores ambientais durante a gravidez e ao longo da vida contribuem para a manifestação de efeitos genéticos que de outra forma seriam silenciosos (COGHILL e BANASCHEWSKI, 2009). Interações para esse transtorno já foram estabelecidas na literatura entre genes dopaminérgicos e tabagismo materno e/ou uso de álcool durante a gravidez, baixo peso ao nascer e adversidade psicossocial e, ainda entre genes serotoninérgicos e conflitos parentais (PENNINGTON *et al.*, 2009).

2.1.4. Aspectos genéticos relacionados ao TDAH

O TDAH é considerado um transtorno multifatorial. Estudos de genética clássica, que compreendem estudos de gêmeos, de adotados e de familiares, mostraram que o transtorno apresenta uma alta herdabilidade (BIEDERMAN *et al.*,

1996; FARAOONE e BIEDERMAN, 2000; SPRICH *et al.*, 2000). A herdabilidade estimada em estudos de gêmeos corresponde a aproximadamente 76% (FARAOONE e MICK, 2010), fato que o torna um dos transtornos psiquiátricos com maior componente genético.

A arquitetura genética desse transtorno permanece desconhecida devido a sua etiologia complexa e a alta variabilidade fenotípica existente. Estudos genéticos moleculares de ligação e de associação utilizando-se da abordagem gene-candidato tiveram pouco sucesso em desvendar a contribuição genética à etiologia do TDAH. Os estudos genômicos como os de GWAS, aqueles que investigam variações no número de cópias (CNVs), bem como os de abordagem de sequenciamento de exoma têm demonstrado tanto o envolvimento de variantes comuns quanto raras no transtorno (GRIMM *et al.*, 2018). Neste projeto focaremos nas descobertas dos fatores genéticos comuns investigados por estudos de GWAS.

Apesar dos escassos estudos de ligação, os quais objetivam localizar regiões que incluam genes de susceptibilidade relacionados à doença, as regiões 16p13 (OGDIE *et al.*, 2004) e 17p11 (OGDIE *et al.*, 2003; ARCOS-BURGOS *et al.*, 2004) foram consideradas os *loci* mais promissores, sendo relatados como duas vezes mais associados ao TDAH em estudos de ligação e de genes candidatos. Por sua vez, estudos de associação empregando a abordagem gene-candidato, os quais objetivam testar uma associação entre o fenótipo e a variação genética dentro de um gene ou *locus* potencialmente envolvido na patofisiologia do fenótipo escolhido, sugerem uma associação envolvendo genes que participam de rotas de neurotransmissão (NEALE, MEDLAND, RIPKE, ASHERSON, *et al.*, 2010), como os genes catecolaminérgicos (LI *et al.*, 2006) (Receptores de dopamina *DRD*₄ e *DRD*₅; transportador de dopamina – *SLC6A3/DAT1* e o gene da dopamina-β- hidroxilase – *DBH*) e genes serotonérgicos (FARAOONE *et al.*, 2005) (gene transportador de serotonina – *SLC6A4* e o gene receptor de serotonina 1B – *HTR1B*). Outros genes candidatos como o gene *SNAP-25* (*Synaptosome associated protein 25*); receptores de acetilcolina (*CHRNA4*); receptor de glutamato (*GRIN2A*) e BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) tem sido relacionado ao TDAH (FARAOONE *et al.*, 2005; FARAOONE e MICK, 2010).

Estudos de GWAS vêm sendo conduzidos desde 2007 entre indivíduos com TDAH (FRANKE *et al.*, 2012). Entretanto, não obtiveram sucesso na identificação de

variantes associadas em nível genômico até 2017. Entre os estudos realizados, os marcadores com sugestão de associação mostram-se enriquecidos em genes envolvidos no neurodesenvolvimento (LASKY-SU *et al.*, 2008; MICK *et al.*, 2010; NEALE, MEDLAND, RIPKE, ANNEY, *et al.*, 2010; HINNEY *et al.*, 2011). Em adultos, um dos poucos estudos de GWAS para o TDAH realizado até o momento, revela uma sobreposição com os resultados de um GWAS realizado para transtorno de abuso de substâncias, identificando o efeito comum dos genes que codificam moléculas de adesão celular (*CDH13* e *ASTN2* – *Astrotactin 2*) e reguladores de sinapse plasmática (*CTNNA2* – *Catenin (cadherin associated protein), alpha 2* e *KALRN* – *Kalirin RhoGEF kina*) (LESCh *et al.*, 2008).

Assim como os demais delineamentos, estudos de GWAS apresentam algumas limitações, como a dificuldade em se obter o tamanho de amostra necessário para demostrar certo poder estatístico (SPENCER *et al.*, 2009). O Consórcio de Genômica Psiquiátrica (PGC) para o TDAH (DEMONTIS *et al.*, 2017), em sua última versão, contou com 20.183 casos de TDAH e 35.191 controles, incluindo crianças e adultos e, identificou variantes significativas em 12 novos *loci* independentes, revelando novas e importantes informações sobre a biologia subjacente do TDAH (DEMONTIS *et al.*, 2017). A metanálise do GWAS realizado por este estudo relatou o gene *FOXP2* (*Forkhead box protein P2*) – o qual desempenha um papel importante durante a sinapse – o *DUSP6* (*Dual specificity phosphatase 6*) – envolvido na regulação da homeostase dos neurotransmissores, afetando os níveis de dopamina durante a sinapse – e, outras regiões restritas do genoma, como importantes contribuintes para a etiologia do TDAH (DEMONTIS *et al.*, 2017). Os resultados também destacam uma correlação genética positiva entre o TDAH e os comportamentos de risco à saúde na população, como tabagismo e obesidade, consistentes com o aumento observado desses comportamentos entre os indivíduos com TDAH. Indicando assim uma herança genética compartilhada entre ambas as condições (DEMONTIS *et al.*, 2017), relação demostrada anteriormente na literatura (CORTESE *et al.*, 2016).

2.1.5. Obesidade: Aspectos gerais, epidemiológicos, diagnóstico e de tratamento

A obesidade é considerada uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT), caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, o qual acarreta prejuízo à saúde dos indivíduos, tais como dificuldades respiratórias, doenças cardiovasculares, dislipidemias, diabetes do tipo 2 e certos tipos de câncer (WHO, 2000). Com o aumento mundial de casos, a obesidade apresenta atualmente uma prevalência em torno de 12% em adultos e 5%, em crianças. Contribuindo em 2015, para 7,2% das mortes por todas as causas e 4,9% dos anos vividos com incapacidade (AFSHIN *et al.*, 2017).

A obesidade é considerada um problema de saúde pública, condição anteriormente relata apenas em países desenvolvidos (FRANCISCHI *et al.*, 2000) e assumindo o lugar da predominante prevalência de desnutrição em países em desenvolvimento, em decorrência da transição nutricional. Esta engloba os processos de transição demográfica e epidemiológica, caracterizada por um processo de modificações no padrão de nutrição e consumo, que acompanham mudanças econômicas, sociais, demográficas e do perfil de saúde das populações (POPKIN *et al.*, 1993).

Em estudos populacionais, o IMC, definido pelo peso em Kg dividido pela altura ao quadrado em metros, é a medida utilizada pra avaliar o excesso de gordura corporal devido ao seu baixo custo e fácil aplicabilidade. Contudo o IMC não descreve a ampla variação que ocorre na composição corporal do indivíduo, com pouca especificidade em termos de associação de risco para a saúde, levando-se em consideração as diferenças individuais e populacionais.

O diagnóstico de obesidade é feito com base nos pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde, classificada em: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$), normal ou eutrófico (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m^2), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m^2) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) (WHO, 2000).

A obesidade é de difícil tratamento, como a maioria das DCNTs. Além disso, a utilização de medicamentos cotidianos pode reverberar e auxiliar para que o obeso não assuma responsabilidade compartilhada – entre os profissionais de saúde e o

Estado (União) – de monitorar suas práticas de saúde e hábitos alimentares (PINHEIRO *et al.*, 2004).

2.1.6. Etiologia e aspectos genéticos relacionados à obesidade

A obesidade é considerada uma condição multifatorial, oriunda de interações entre um perfil genético de risco e fatores de risco ambientais associados que resultam em um desequilíbrio no metabolismo energético. Sabe-se que esse desequilíbrio pode ser resultado de fatores como o consumo calórico excessivo associado ou não a inatividade física. Entretanto, outros fatores contribuem na etiologia dessa condição, como o ambiente intrauterino desfavorável, o uso de medicamentos, além de condições socioeconômicas como a renda e escolaridade (WHO, 2014; WHO, 2000). Recentemente, fatores como sono insuficiente, desreguladores endócrinos e o microbioma gastrointestinal têm sido associados a etiologia da obesidade (GOODARZI, 2018). Ainda, estima-se que herdabilidade da obesidade é em torno de 40 a 70% (MAES *et al.*, 1997).

Até o momento, o estudo de associação ampla do genoma mais abrangente para o IMC foi publicado por LOCKE *et al.*, (2015). Em 2015, o consórcio intitulado *The Genetic Investigation of ANthropometric Traits* (GIANT), utilizando-se de análise genética de uma amostra de 339.000 indivíduos, identificou 97 *loci* para o IMC, dos quais 56 foram reportados pela primeira vez na literatura (LOCKE *et al.*, 2015). No entanto, essa descoberta representou apenas 2,7% da variabilidade do IMC (LOCKE *et al.*, 2015), corroborando com a já sugerida etiologia multifatorial dessa condição. A partir de uma análise funcional com os achados significantes, os autores observaram uma notável participação de vias neuronais no controle de peso. Dentre as descobertas dos marcadores genéticos, podemos citar os marcadores para o gene do receptor de melacortina 4 (*MC4R*) e o BDNF, também identificados em outros GWAS (GUNSTAD *et al.*, 2006; STUTZMANN *et al.*, 2007; SPELIOTES *et al.*, 2010), cuja funções estão relacionadas à regulação do peso corporal, modulando o gasto energético e a ingestão alimentar (LENARD e BERTHOUD, 2008; NOBLE *et al.*, 2011). XU *et al.* (2003) em seu estudo observou que ratos com deficiência na sinalização do *MC4R* apresentam supressão da hiperfagia e ganho excessivo de peso por meio da infusão central de BDNF, sugerindo assim uma propriedade anorexígena.

Apesar dos inúmeros achados até o momento, mais estudo se fazem necessários a fim de elucidar os demais mecanismos envolvidos na etiologia da obesidade.

2.2. Aspectos relacionados à revisão sistemática da literatura

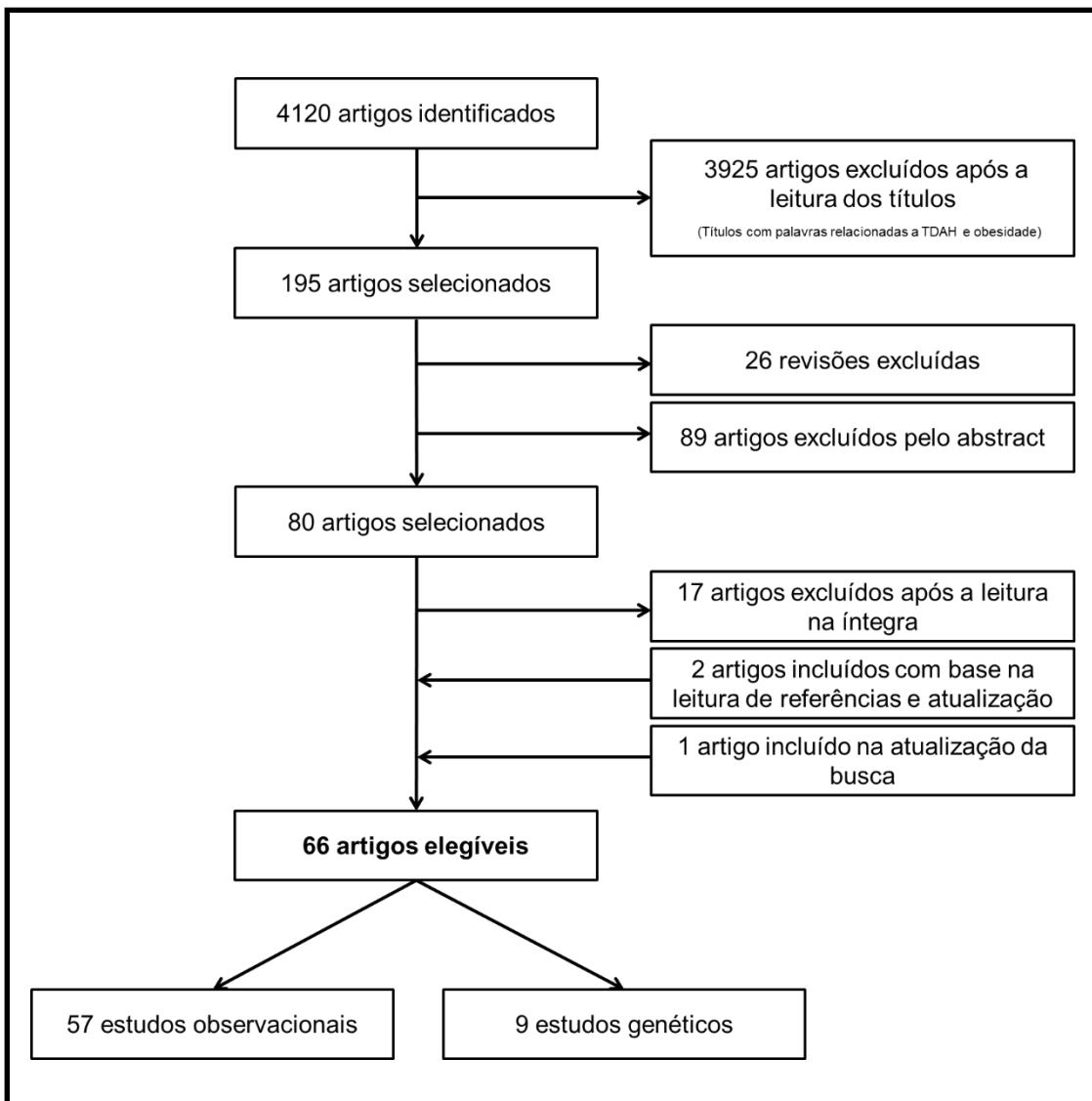
A revisão sistemática da literatura foi realizada com o propósito de atender o objetivo dos três artigos que compõem o presente projeto de pesquisa. Foram utilizadas as bases de dados indexadas *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science direct* e *Bireme*. A busca foi realizada com os termos *Medical Subject Heading* (MeSH) de interesse ao projeto, não havendo restrição por desenho de estudo, data de publicação ou idioma e com a seguinte combinação de palavras-chave: (*attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR ADHD OR Hyperactivity OR attention-Deficit/hyperactivity disorder*) AND (*overweight OR obesity OR body composition OR BMI OR body mass index OR Anthropometry OR Body weights and measures*). Todas as referências recuperadas foram importadas para o programa *EndNote*.

Após a remoção de duplicatas, 4.120 artigos foram considerados. Em seguida, após a leitura dos títulos, 3.925 artigos os quais não trouxeram junto ao título as palavras TDAH, obesidade ou termos correlatos, foram excluídos. Após a leitura dos resumos, 80 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, destes, 63 artigos foram considerados elegíveis. As suas referências foram revisadas para que nenhum artigo relevante ao tema fosse perdido e, dois novos artigos foram incluídos. Por fim, a mesma chave de busca foi utilizada a fim de que artigos publicados posteriormente a data da primeira busca (Janeiro de 2018) fossem incluídos e, dessa maneira, um artigo foi incluído (Junho de 2018).

Para a busca dos artigos relacionados aos aspectos genéticos de interesse ao projeto, optou-se por utilizar a mesma chave de busca, objetivando-se não restringir os achados a genes ou marcadores específicos. A busca por este tópico dentre a revisão, se deu de maneira concomitante a seleção dos artigos em geral. No entanto, todos aqueles artigos que trouxeram menção a aspectos genéticos da relação entre TDAH e obesidade – no título, resumo ou após a leitura na íntegra – foram selecionados e compõe a revisão genética deste projeto (apresentados e discutidos no tópico 2.2.2).

Ao total, 66 artigos foram considerados relevantes para o tema de pesquisa

proposto (Figura 1). Sendo 57 estudos do tipo observacional e nove estudos com aspectos genéticos relacionados ao TDAH e obesidade considerados.



*Busca realizada em Janeiro de 2018 e atualizada em Junho de 2018.

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados durante a revisão de literatura

A fim de facilitar a interpretação dos achados para a relação entre TDAH e obesidade, os mesmos foram agrupados primeiramente pelo tipo de delineamento do estudo e posteriormente por faixa etária. Os quadros de revisão de literatura que compõem esse projeto foram divididos da seguinte maneira: estudos do tipo transversal (Quadro 1); estudos do tipo caso-controle (Quadro 2); estudos com amostras clínicas (Quadro 3); estudos do tipo longitudinal (Quadro 4); e, estudos genéticos (Quadro 5) – apresentados no Apêndice A deste projeto. Quanto à idade, foi considerado o grupo de crianças e adolescentes aqueles estudos com amostras até 19 anos de idade e adultos, aqueles estudos com amostras com 20 anos ou mais de idade. Ainda, em virtude da sugestiva bidirecionalidade do tema proposto,

para os estudos longitudinais os achados encontrando-se divididos de acordo com a direção causal da relação entre TDAH e obesidade abordada pelo estudo a ser considerado (Apêndice A – Quadro 4).

Todos os artigos de revisão e/ou metanálise foram excluídos do item de revisão sistemática da literatura e não fazem parte dos quadros de revisão da literatura deste projeto.

2.2.1. Associação entre TDAH e obesidade em artigos observacionais

Entre os achados observacionais, 27 estudos eram do tipo transversal (21 estudos com amostras de crianças e adolescentes e 6 com adultos), 6 estudos eram do tipo caso-controle (4 estudos com amostras de crianças e adolescentes e 2 com adultos) e 11 do tipo longitudinal (9 artigos se propuseram a investigar a associação na direção do TDAH (exposição) causando obesidade (desfecho), um artigo se propôs a investigar a associação na direção da obesidade (exposição) causando TDAH (desfecho) e, ainda, um artigo se propôs a investigar a associação em ambas as direções) (BOWLING *et al.*, 2018). Ainda, 13 estudos utilizaram amostras clínicas contendo apenas indivíduos com TDAH e/ou obesos (RACICKA *et al.*, 2015; CHOUDHRY *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2013; FLIERS *et al.*, 2013; GRAZIANO *et al.*, 2012; HANC *et al.*, 2012; PTACEK *et al.*, 2009; CORTESE *et al.*, 2007; HUBEL *et al.*, 2006; CURTIN *et al.*, 2005; HOLTKAMP *et al.*, 2004; NAZAR *et al.*, 2014; DEMPSEY *et al.*, 2011).

Quanto aos instrumentos utilizados pelos estudos, muitos instrumentos foram considerados para avaliar o TDAH, entre os mais citados podemos destacar o *Rating Scale is a revision of the Swanson, Nolan and Pelham Questionnaire (SNAP-IV)*, *Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)* e a escala de *Conners*. Para a obesidade, em geral, o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) foi considerado.

Um crescente número de estudos epidemiológicos tem sugerido uma maior prevalência de obesidade entre indivíduos com diagnóstico e/ou sintomas de TDAH no mundo. As estimativas observadas variam de 5,0% (HANC *et al.*, 2015) na Polônia a 13,7% (TURKOGLU *et al.*, 2015) na Turquia em amostras clínicas/hospitalares de crianças e adolescentes afetados e de 9,7% (DE ZWAAN *et al.*, 2011) na Alemanha a 29,4% (PAGOTO *et al.*, 2009) nos EUA em amostras de adultos e de base populacional. No Brasil, os estudos avaliando ambas as condições

são escassos. Em crianças e adolescentes com o diagnóstico ou sintomas do transtorno, a prevalência observada de obesidade variou de 17,4% (KUMMER *et al.*, 2015) atendidas em um serviço psiquiátrico a 25,5% (GOULARDINS *et al.*, 2016) em escolares (6 a 10 anos). Considerando a população adulta não foram identificados estudos epidemiológicos brasileiros nessa revisão.

A associação entre TDAH e obesidade também é evidenciada em seis estudos com delineamento do tipo caso-controle. Com estimativas variando de 7,1% (GUNGOR *et al.*, 2016) a 11,1% (SHA'ARI *et al.*, 2017) de obesidade entre os casos positivos de TDAH entre crianças e adolescentes. Em adultos, maiores médias de IMC foram observadas entre aqueles com TDAH (15,9Kg/m² vs. 14,5 Kg/m², caso e controles respectivamente) (VAN DER OORD *et al.*, 2017), assim como, maiores *odds* de TDAH foram observadas entre aqueles indivíduos obesos, principalmente do sexo feminino (DOCET *et al.*, 2012).

Quanto à relação causal entre TDAH e obesidade, a literatura sugere uma bidirecionalidade dessa associação e os achados ainda não são consistentes. Dos nove estudos que objetivaram investigar se o TDAH precede cronologicamente a associação com obesidade, três deles demonstraram uma associação significativa entre crianças e adolescentes (KHALIFE *et al.*, 2014; SCHWARTZ *et al.*, 2014; BOWLING *et al.*, 2017) e apenas um com desfecho na vida adulta (CORTESE *et al.*, 2013).

No que diz respeito aos achados entre crianças e adolescentes, um estudo realizado na Finlândia com 8.106 crianças observou que o TDAH aos 8 anos de idade estava diretamente relacionado à obesidade geral (RO:1,91; IC95%:1,10-3,33) e abdominal (RO: 1,71; IC95%: 1,05-2,78) aos 16 anos (KHALIFE *et al.*, 2014). Seguindo a mesma direção, SCHWARTZ *et al.*, (2014) através de registros telefônicos observou maiores médias de IMC com o passar do tempo entre crianças e adolescentes (3 a 18 anos) acompanhados anualmente. Por outro lado, BOWLING *et al.*, (2017) em seu estudo observou uma associação negativa entre TDAH e IMC.

Apenas um estudo encontrado nesta revisão objetivou explorar a relação inversa. PEREZ-BONAVENTURA *et al.*, (2015) ao estudar 611 pré-escolares (3 a 5 anos) na Espanha, observou que o excesso de peso aos 3 anos foi capaz de predizer maiores pontuações na escala de TDAH aos 4 anos de idade (RO:1,20; IC95%:1,06-1,36).

O único estudo longitudinal localizado nesta revisão compreendendo a idade adulta foi realizado identificando TDAH em meninos de 6 a 12 anos e testando seu efeito no IMC na vida adulta (idade média de 42 anos). Esse estudo mostrou que, após 33 anos de acompanhamento os homens diagnosticados com TDAH na infância apresentavam maiores prevalências de obesidade em comparação aqueles sem o transtorno (CORTESE *et al.*, 2013). Esse estudo, além de ser considerado o com maior tempo de acompanhamento, foi o único avaliou o impacto do TDAH persistente e TDAH remissivo (TDAH infantil, porém não persistente até a vida adulta) em homens adultos. No entanto, a hipótese de que aqueles com TDAH persistente teriam maior IMC do que os com TDAH remissivo, quando comparados com o grupo sem TDAH na infância, não foi confirmada ($p=0,27$). Por outro lado, os homens com TDAH remissivo tiveram uma maior chance de ter obesidade (RO: 2,99; IC95%: 1,55 a 5,77) em comparação aqueles sem TDAH na infância (CORTESE *et al.*, 2013).

Essas estimativas ainda são reforçadas por estudos de amostras clínicas, os quais mostram uma maior prevalência de TDAH em obesos, bem como uma maior prevalência de obesidade entre aqueles com TDAH. Se tratando de amostras clínicas, entre os onze estudos realizados com crianças e/ou adolescentes com TDAH, quatro deles demonstraram uma maior prevalência de obesidade nessa população (GRAZIANO *et al.*, 2012; CHOUDHRY, SENGUPTA, GRIZENKO, HARVEY, *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2013; RACICKA *et al.*, 2015). Os valores encontrados para a obesidade em crianças e adolescentes variaram de 6,4% (entre 7 e 18 anos) (RACICKA *et al.*, 2015) a 20,7% (entre 6 e 12 anos) (CHOUDHRY, SENGUPTA, GRIZENKO, HARVEY, *et al.*, 2013), chegando a uma prevalência de 29,1% de excesso de peso em uma amostra de crianças chinesas (média de 9,2 anos) (YANG *et al.*, 2013). Em adultos, apesar dos achados similares, a relação na direção oposta foi demonstrada. Um estudo realizado na Europa, com 470 obesos (entre 30 e 65 anos) pacientes de uma clínica para transtornos alimentares, observou uma prevalência de 28,9% de TDAH (VOGEL *et al.*, 2015).

Uma grande parte dos artigos observados se deteve a explorar o efeito do tratamento do TDAH no desfecho obesidade. Sabe-se que entre os efeitos colaterais do metilfenidato está a redução de apetite e efeito anoréxico, o que parece ser paradoxal uma vez que se observa um aumento da prevalência de obesidade entre

indivíduos com o transtorno.

Estudos transversais mostram que tanto em meninos (RO:1,42; IC95%:1,13-1,77) quanto em meninas (RO:1,85; IC95%:1,26-2,73), a obesidade foi mais prevalente entre aqueles com TDAH não medicado (KIM *et al.*, 2011). Da mesma maneira, PTACEK *et al.*, 2009 ao estudar uma amostra clínica de meninos com TDAH, identificou um maior percentual de massa gorda ($p<0,012$) e maior circunferência da coxa ($p<0,018$) entre aqueles não medicados. Os achados longitudinais corroboram essa relação (DIEZ-SUAREZ *et al.*, 2017).

Estudo realizado em crianças/adolescentes (6 a 18 anos) em tratamento para o TDAH, após 27 meses de acompanhamento, observou uma diminuição do IMC ao final do período do tratamento (DIEZ-SUAREZ *et al.*, 2017). Ainda, (WARING e LAPANE, (2008) ao estudar uma amostra populacional observaram maior probabilidade de baixo peso em crianças e adolescentes com TDAH tratados (RO:1,63;IC95%:1,30-2,04) e maior excesso de peso entre não tratados (RO:1,51; IC95%:1,24-1,86).

Assim, esses estudos sugerem que as diferenças encontradas estão relacionadas ao uso de estimulantes (POULTON e COWELL, 2003; WARING e LAPANE, 2008). Entretanto já foi demonstrado que a redução do apetite é evidente apenas nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento, diminuindo até desaparecer por volta dos 2 meses (LEVY *et al.*, 2009). Os achados de HANC *et al.*, (2015) corroboram essa ideia, ao não encontrar diferenças no estado nutricional entre aqueles com TDAH medicado e não medicado, em especial em meninos (10 a 16 anos). Adicionalmente, estudo realizado no Brasil com uma amostra de pacientes psiquiátricos não encontrou diferenças significativas no IMC entre indivíduos com TDAH para o uso de risperidona, metilfenidato e antidepressivos, comparado aqueles não tratados (KUMMER *et al.*, 2015).

Atualmente, a hipótese de um possível déficit de crescimento em altura entre crianças com TDAH e uso de estimulantes tem sido levantada. DIEZ-SUAREZ *et al.*, (2017) ao acompanhar 342 indivíduos com TDAH tratados com metilfenidato, observou, após 27 meses, uma pequena diminuição no crescimento em altura e no peso na faixa etária de 6 a 12 anos ($p<0,001$), quando comparada a população de referência. Apesar de o achado para o peso para adolescentes ter a mesma direção, o mesmo não foi observado para a altura, sugerindo assim um efeito nulo dessa

associação, quando o início do tratamento se dá após os 12 anos de idade. Essa associação (entre estatura e TDAH) já foi demonstrada em outro estudo, onde se observou menor estatura em adolescentes com TDAH quando comparados a população geral ($p<0,001$), independente do tratamento farmacológico (RACICKA *et al.*, 2015). Esses achados poderiam ajudar a explicar a prevalência elevada de obesidade entre crianças com TDAH, ao considerarmos a altura como elemento chave para o cálculo do IMC. No entanto, essa relação é controversa, com estudos demonstrando não haver diferenças no padrão de crescimento entre esses indivíduos (HOLTKAMP *et al.*, 2004; TASHAKORI *et al.*, 2011).

É consenso na literatura que o uso do IMC é um bom preditor do perfil nutricional e indicador do estilo de vida entre as populações. Apesar de ser considerado um método simples, de baixo custo e de fácil interpretação, o mesmo não faz distinção de massa magra, massa gorda ou massa óssea. Apesar dos poucos estudos com o objetivo de explorar a relação entre TDAH e o estado nutricional através de outras medidas de composição corporal, estudo recente realizado com crianças (9 anos) pertencentes à coorte de nascimentos *Generation R* avaliou a relação entre TDAH e obesidade, utilizando-se da técnica de absorciometria por duplo feixe de raios X (DXA), o qual observou um aumento de 220g de massa gorda, aos 9 anos, entre aqueles indivíduos com TDAH aos 6 anos para ambos os sexos (BOWLING *et al.*, 2018). Ao contrário da associação demonstrada entre TDAH e maiores pontuações na escala de IMC, EBENEGGER *et al.*, (2012) ao estudar 450 pré-escolares suíços observou uma associação entre TDAH e menor percentual de massa gorda mensurada através de bioimpedância. Por outro lado, há relatos na literatura de maior circunferência da coxa (em meninos) (PTACEK *et al.*, 2009) e maior percentil para as pregas cutâneas tricipital e subescapular entre meninos e meninas com TDAH (GUNGOR *et al.*, 2016). Ao contrário, um estudo do tipo caso-controle realizado na Malásia, com 54 casos de uma clínica psiquiátrica e 54 controles de creches e escolas primárias (4 a 12 anos), relatou uma maior prevalência de desnutrição mensurada através da circunferência do braço e déficits em termos de altura para a idade (SHA'ARI *et al.*, 2017). Não foram observados estudos com outras técnicas antropométricas em adultos.

Apesar dos vários relatos na literatura, a associação entre TDAH e IMC ainda não é consistente. Alguns estudos não observam uma associação significativa entre

ambas as condições entre crianças/adolescentes (HAAVIK *et al.*, 2010; TASHAKORI *et al.*, 2011; EBENEGGER *et al.*, 2012; MCWILLIAMS *et al.*, 2013; PAULI-POTT *et al.*, 2014; COOK *et al.*, 2015; HANC *et al.*, 2015) e adultos (DAVIS *et al.*, 2006). Ainda, um estudo realizado entre escolares (entre 10 e 11 anos) demonstrou uma associação inversa, onde a obesidade foi considerada um fator de proteção ao TDAH (RR:0,49; IC95%:0,28-0,86) (WU *et al.*, 2016).

É possível que fatores relacionados ao desenho do estudo, poder insuficiente ou características da amostra como idade, sexo, estado de medicação ou o tipo de amostra (clínicas ou epidemiológicas) contribuam para as diferenças observadas. Há relatos de fatores sugestivos de confusão nessa associação como, sexo (EBENEGGER *et al.*, 2012; MCWILLIAMS *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2016), peso ao nascer (MILL e PETRONIS, 2008; MILLICHAP, 2008), renda e escolaridade dos pais (LAM e YANG, 2007; EBENEGGER *et al.*, 2012; CHOUDHRY, SENGUPTA, GRIZENKO, HARVEY, *et al.*, 2013; HANC *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2016), tabagismo materno (VAN EGMOND-FRÖHLICH *et al.*, 2012) e outras condições comórbidas (PAULI-POTT *et al.*, 2014; HANC *et al.*, 2015; RACICKA *et al.*, 2015) em crianças e adolescentes. Em adultos, o sexo e nível socioeconômico (WARING e LAPANE, 2008) também foram relatados como possíveis fatores de confusão dessa associação, assim como estilo de vida (PAULI-POTT *et al.*, 2017) e distúrbios afetivos ou ansiedade/depressão (CORTESE *et al.*, 2007).

Diante do exposto, estudos aos quais objetivem explorar populações adultas, em virtude do maior impacto do TDAH e outras comorbidades associadas a essa faixa etária, bem como outras medidas de composição corporal se fazem necessário. Ainda, as trajetórias de TDAH ao longo da vida e IMC na vida adulta têm sido pouco exploradas, e, quando o fazem, medidas específicas (percentual de massa magra ou gorda e ainda densidade mineral óssea) de composição corporal não são exploradas. Ainda, os estudos sugerem que essa associação não seja devida ao tratamento, o que reforça a necessidade de compreender outros mecanismos dessa relação.

2.2.2. Aspectos genéticos compartilhados entre TDAH e obesidade

Dos artigos captados na revisão, nove abordavam informações genéticas compartilhadas relevantes ao tema proposto. Três deles foram do tipo relato de

caso, dois do tipo transversal, um estudo de família e o restante com delineamento do tipo caso-controle.

Apesar de a literatura sugerir uma fisiopatologia comum entre ambas às condições, os aspectos genéticos compartilhados entre essas comorbidades continuam a ser elucidados. A literatura aborda mais comumente os genes *SNAP25*, *DRD4* (genes classicamente estudados na susceptibilidade ao TDAH) e o *FTO* (*Fat Mass and Obesity Associated*) (classicamente avaliado na obesidade), como aqueles mais relacionados a ambas as condições.

No que diz respeito aos estudos de associação, estudo realizado com 109 meninos (7 a 17 anos) com TDAH de uma clínica psiquiátrica na Polônia observou uma maior chance de ser obeso entre aqueles homozigotos para o alelo TT em comparação ao TC e CC (RO:4,38; p=0,02) do polimorfismo rs363043 do gene *SNAP25*. Considerando o polimorfismo rs363039 do mesmo gene, aqueles homozigotos para o alelo GG comparados com os portadores do alelo A demonstraram uma menor chance de serem obesos (RO:0,39; p=0,04) (HANC *et al.*, 2016). Os autores também examinaram o efeito do gene *DRD4*, observando uma menor chance de ser obeso entre aqueles com genótipo CT e TT comparados com o genótipo CC no rs1800955 (RO:0,28; p=0,03) (HANC *et al.*, 2016). O gene *DRD4* também foi explorado por PATTE *et al.*, (2016), especificamente o polimorfismo do tipo VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*) no terceiro éxon do gene em 421 adultos voluntários (24 a 50 anos de idade). Nesse estudo, o alelo 7R foi associado tanto à obesidade quanto ao TDAH na amostra, levantando a hipótese de um mecanismo compartilhado para a associação entre TDAH e obesidade, através de uma disfunção biológica nesse gene. O alelo 7R pode ser associado a uma disfunção da dopamina nas áreas de atenção pré-frontal e nos circuitos cerebrais envolvidos nas vias de recompensa, no qual o ato de comer compulsivo poderia mediar à relação entre TDAH e obesidade nesses indivíduos (p<0.001 na análise de mediação).

Ainda, estudo realizado entre escolares com TDAH (183 crianças e adolescentes extremamente obesos e 187 com baixo peso) investigou o efeito de três variantes raras do gene *SNAP25* (c.5C>T; c.273G>A; c.137A>G) e uma mutação *missense* p.V66M. Os autores observaram a associação entre a variante silenciosa (c.273G>A) no códon 91 da proteína tanto em indivíduos obesos quanto

com baixo peso, reforçando assim a complexidade dessa relação (FRIEDEL *et al.*, 2005).

O gene *FTO*, conhecido pelo seu papel na obesidade, tem sido relacionado à modulação de sistemas neurobiológicos. FRIEDEL *et al.*, (2005) em seu estudo realizaram um teste de associação baseada em família para examinar a transmissão mais frequente do que o esperado de um alelo dos pais para os filhos afetados em uma amostra clínica de 451 crianças com TDAH (349 meninos e 102 meninas) com idades entre 6 e 12 anos e seus familiares (incluindo pais e irmãos não afetados), observando uma associação marginal entre o alelo A do polimorfismo rs8050136 com o TDAH ($p=0,05$).

ALBAYRAK *et al.*, (2013) empregaram uma perspectiva genômica ao tentar compreender os mecanismos genéticos envolvidos na associação entre as duas características. Os autores avaliaram a associação entre 32 *loci* associados ao IMC (identificados em estudos de GWAS anteriores ao realizado por LOCKE *et al.*, (2015)) e TDAH. Os autores identificaram uma associação consistente entre dois alelos de risco de obesidade e TDAH: (a) rs206936; e (b) rs6497416, sugerindo uma sobreposição na predisposição poligênica entre a obesidade e o TDAH. O SNP rs206936 está localizado no intron 1 do gene *NUDT3* (*Nudix; Nucleoside Diphosphate Linked Moiety X-type Motif 3*), membro da família de proteínas Nudix, o qual tem por função retirar da célula metabólitos endógenos deletérios.

Apenas um estudo até o momento se propôs a avaliar a predição do TDAH no IMC através de um escore poligênico de TDAH construído com base nas estatísticas sumarizadas do PGC (DU RIETZ *et al.*, 2017). Avaliando 135.726 indivíduos adultos (37 a 73 anos) recrutados pelo *UK Biobank*, os autores observaram que o escore de TDAH foi associado ao IMC (DU RIETZ *et al.*, 2017). Adicionalmente, este estudo encontrou uma associação positiva entre o escore poligênico de TDAH, depressão, ansiedade, tabagismo e dependência de álcool (DU RIETZ *et al.*, 2017), fatores relacionados também a obesidade. Sugerindo que a ocorrência de vários traços e distúrbios relacionados ao TDAH pode ser parcialmente explicada pelos mesmos fatores genéticos comuns.

Apesar de serem consideradas evidências menos robustas, os estudos de caso também mostram que pode haver uma sobreposição genética entre TDAH e obesidade. Esses estudos sugerem um papel importante das mutações no gene do

Receptor de Melacortina-4 (*MC4-R*) e no gene *BNDF* (*Brain-derived Neurotrophic Factor*), que codifica uma proteína da família das neurotrofinas e desempenha importante papel de comunicação intercelular no IMC e TDAH. Relato de caso em meninos realizado por SHINAWI *et al.*, (2011) observou uma sobreposição entre microdeleções na região 11p14.1, região que compreende o gene *BNDF*, obesidade e problemas neurocomportamentais, incluindo o TDAH. AGRANAT-MEGED *et al.*, (2008) ao investigar a associação fenótipo/genótipo em 29 membros de uma família consanguínea com obesidade genética devido a uma mutação heterozigoto para o *MC4-R* (C271R), observou uma diferença significativa na prevalência de TDAH entre o grupo homozigoto para o gene *MC4R* e o resto da família ($p=0,033$) e uma tendência significativa foi encontrada entre a prevalência de TDAH e o número de alelos do *MC4R* ($p=0,0267$).

Por fim, um relato de caso de uma menina com 18 anos, obesa, TDAH positivo e retardo mental, através de uma análise de cariótipo, observou moisacismo para uma porção duplicada do cromossomo 8 (::p11.22 e q11.21::), abrangendo 33 genes OMIM incluindo *GOLGA7* (*Golgin A7*, OMIM 609453), envolvido em uma possível regulação negativa com a obesidade e *FNTA* (*Farnesyltransferase, CAAX box, alpha*; OMIM 134635). Ainda, o gene *NKX6-3* (*NK6 homeobox 3*; OMIM 610772), envolvido no desenvolvimento do sistema nervoso central, e o *KAT6A* (*Lysine acetyltransferase 6A*; OMIM 601408), associado com retardo mental autossômico dominante, foram associados ao TDAH (CHEN *et al.*, 2016).

Por fim, apesar de fatores genéticos serem sugeridos como importantes para explicar a associação, ainda não há consenso sobre assunto. Poucos estudos acerca do assunto, principalmente em populações adultas e empregando informações genômicas, têm sido conduzidos.

3. MARCO TEÓRICO

O presente marco teórico foi construído com o objetivo de traçar um panorama a respeito dos possíveis aspectos relacionados ao TDAH e obesidade, através de estudos moleculares e epidemiológicos obtidos em uma revisão não sistemáticas da literatura.

3.1. Hipóteses de causalidade entre TDAH e obesidade

Como mencionado anteriormente, os achados sugerem uma bidirecionalidade

entre a associação de TDAH e obesidade. Apesar de a relação entre TDAH e obesidade ainda não estar totalmente elucidada, três hipóteses são propostas. A primeira diz respeito ao TDAH ocasionar um comer desordenado e a dificuldade de práticas ativas e, consequentemente, levar à obesidade. A segunda diz respeito à obesidade ou fatores relacionados à mesma levar ao desenvolvimento do TDAH. Por fim, a terceira sugere uma disfunção biológica comum a essas duas condições, envolvendo disfunções no sistema de recompensa e componente genético compartilhado. No entanto, não há consenso na literatura sobre o papel causal das disfunções no sistema de recompensa e transtornos alimentares em geral, que, por vezes, são citados na literatura como possíveis fatores compartilhados a ambas as condições e por outras, como um fator mediador da associação entre os componentes.

Em relação a primeira hipótese, a literatura sugere que o comportamento impulsivo e desatento comum aos indivíduos com TDAH poderia levar ao desenvolvimento de padrões alimentares de risco, como mecanismo compensatório para lidar com as frustrações resultantes das dificuldades organizacionais e de atenção próprias da doença, e estas, por sua vez, podem também diminuir o gasto calórico levando ao aumento progressivo de peso (SCHWEICKERT *et al.*, 1997; LEVITAN *et al.*, 2004; AGRANAT-MEGED *et al.*, 2005). Vale a pena ressaltar que a perda do controle alimentar e a ingestão excessiva de alimentos são fatores determinantes para o ganho de peso. Independente do TDAH, já há relatos na literatura de que crianças e adolescentes com sintomas de compulsão alimentar estão propensas a ganhar mais peso ao longo do tempo do que aquelas sem esse distúrbio (LOURENÇO *et al.*, 2008). Estudo realizado em escolares na faixa etária de 9 a 13 anos, observou uma associação entre sintomas de TDAH e um aumento do comer emocional, bem como aumento de sintomas de bulimia nervosa (TONG *et al.*, 2017). Da mesma maneira, essa relação pode ser observada em adultos. Estudo realizado com 110 mulheres universitárias entre 25 e 46 anos, usando modelo de equações estruturais, observou que os sintomas de TDAH e impulsividade se correlacionavam com comportamentos alimentares, incluindo compulsão alimentar e alimentação emocional, levando ao consequente aumento do IMC (DAVIS *et al.*, 2006). Posteriormente, esses resultados foram replicados por outro estudo em homens adultos na faixa etária de 25 a 50 anos (STRIMAS *et al.*, 2008).

Da mesma maneira, estudo realizado nos EUA com uma amostra de indivíduos adultos (18 a 44 anos) observou que o transtorno de compulsão alimentar pode ser considerado um mediador da associação entre TDAH e obesidade (PAGOTO *et al.*, 2009).

Ainda, a desatenção de maneira isolada poderia dificultar a adesão a um padrão de alimentação adequado nessas populações (GOULARDINS *et al.*, 2016). É possível que os pacientes com TDAH sejam relativamente desatentos aos sinais internos de fome e saciedade, sendo mais propensos a esquecer de comer quando estão envolvidos em atividades interessantes, por outro lado, comeriam em maior quantidade quando menos estimulados (DAVIS *et al.*, 2006). Somado a isso, um estudo realizado com pré-escolares na Suíça (4 a 6 anos), observou que aqueles com TDAH tinham hábitos alimentares pouco saudáveis, como comer uma quantidade menor de frutas e vegetais, no entanto, após o ajuste para idade, sexo e nível educacional dos pais a associação foi perdida (EBENEGGER *et al.*, 2012). Somado a esses fatores, um maior tempo de mídia (WARING e Lapane, 2008; KIM *et al.*, 2011) e diminuição da prática de atividade física (EBENEGGER *et al.*, 2012), têm sido relatados, contribuindo assim para o ganho de peso. Achado longitudinal corrobora essa relação, ao demonstrar que um screening positivo de TDAH aos 8 anos foi relacionado com inatividade física aos 16 anos (RO:1,60; IC95%:1,20-2,13), no entanto, menores cargas de atividade física aos 8 anos foram associadas a maiores sintomas de TDAH aos 16 anos (RO:1,61; IC95%:1,16-2,14), sugerindo o papel mediador da atividade física nessa relação (KHALIFE *et al.*, 2014), uma vez que a atividade física pode ser considerada um desafio para as crianças com problemas de desatenção.

Levando-se em consideração a segunda hipótese, de que a obesidade ou fatores relacionados a ela poderiam levar ao TDAH, sabe-se que a sonolência diurna devido a desordens respiratórias ou independentemente dela pode ocasionar anormalidades metabólicas e/ou circadianas levando a uma fragmentação do sono, sendo associada a sintomas de TDAH em crianças obesas (CORTESE *et al.*, 2007; CORTESE e VINCENZI, 2012). Da mesma maneira, em adultos, um estudo realizado entre 470 indivíduos de 30 a 65 anos relata uma menor duração do sono em dias livres e um padrão alimentar instável, ocasionado um aumento de IMC e sintomas de TDAH (VOGEL *et al.*, 2015).

Em relação à terceira hipótese, estudos sugerem uma relação compartilhada entre TDAH e obesidade através da presença de transtornos alimentares ou mecanismos de recompensa, principalmente alimentares, bem como fatores genéticos de susceptibilidade comum a ambas as condições.

O sistema de recompensa tem sido apontado na literatura como outro possível mecanismo compartilhado a ambas as condições, sendo relatado como deficitário em indivíduos com TDAH e obesidade, os relacionando ao *binge eating*. Diante disso, sugere-se que a compulsão relacionada aos transtornos alimentares poderia contribuir ou se manifestar como a impulsividade comum ao TDAH, ou ainda, poderia desencadear sintomas de desatenção e hiperatividade entre esses indivíduos (Cortese e VINCENZI, 2012). No Brasil, ao se estudar uma amostra de 132 mulheres obesas, aquelas com TDAH tiveram maior pontuação na escala de *binge eating* (NAZAR *et al.*, 2014), assim como em outros estudos em homens (STRIMAS *et al.*, 2008) e mulheres (DAVIS *et al.*, 2006), sugerindo que esse seja um componente compartilhado entre as duas condições. Ainda, a compulsão alimentar poderia refletir uma alteração biológica no sistema de recompensa. Essa alteração seria caracterizada por um mecanismo insuficiente relacionado à dopamina, o qual levaria ao uso de outros mecanismos para recompensa, como: uso de substâncias, jogo de azar e alimentação inadequada (BLUM *et al.*, 1995), principalmente entre populações obesas (COMINGS e BLUM, 2000).

Uma associação nítida entre TDAH, *binge eating* e compulsão alimentar pode ser observada nos estudos avaliados, bem como a associação desses fatores com a obesidade. Entretanto, a maneira que esses fatores se relacionam ainda não está totalmente elucidada. De acordo com os modelos atuais de bidirecionalidade, o *binge eating* e a compulsão alimentar se confundem entre efeito de mediação e de confusão, sendo reportados em ambas as situações. Se por um lado um dos mecanismos possíveis para explicar a associação na direção do TDAH levando a obesidade engloba o comer compulsivo como um mediador, a hipótese de que a compulsão alimentar, sendo considerada como parte do espectro complexo da obesidade poderia resultar em sintomas de hiperatividade. Assim no presente modelo conceitual, tentou-se abordar ambas as possibilidades no intuito de expor a complexidade da relação entre ambas às condições, através da presença dos transtornos alimentares como um possível fator de confusão para as análises

realizadas.

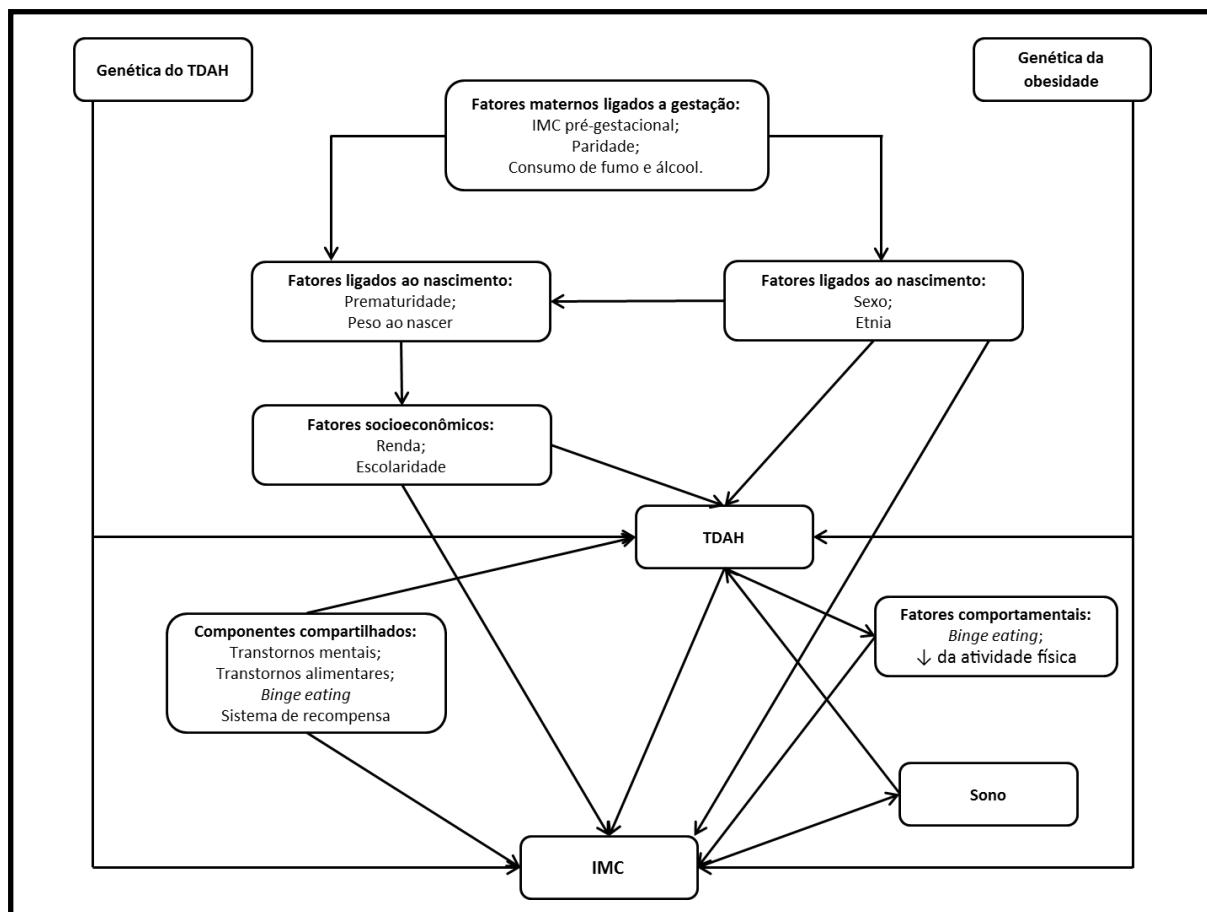
3.2. Fatores envolvidos na relação entre TDAH e obesidade

A Figura 2 apresenta os fatores envolvidos na relação entre TDAH e obesidade, bem com os possíveis mecanismos sugeridos a essa associação. De maneira geral, o TDAH e a obesidade podem ser considerados condições complexas e de origem multifatorial e com muitas relações ainda não bem estabelecidas.

A literatura aponta inúmeras condições maternas com impacto direto no período pré-natal e perinatal, como: exposições intrauterinas como tabagismo materno (BIEDERMAN e FARAONE, 2005; ANSELMI *et al.*, 2010; KOSHY *et al.*, 2011; VAN EGMOND-FRÖHLICH *et al.*, 2012), consumo de álcool (ANSELMI *et al.*, 2010), IMC pré-gestacional (ANDERSEN *et al.*, 2018), estresse materno (MILL e PETRONIS, 2008) ou adversidades psicossociais e comorbidades psiquiátricas associadas (depressão e ansiedade) podem contribuir para o surgimento do TDAH (MILL e PETRONIS, 2008; CORTESE e VINCENZI, 2012; CORTESE e TESSARI, 2017) e à obesidade. Fatores do período perinatal como baixo peso ao nascer (MILL e PETRONIS, 2008; ANSELMI *et al.*, 2010) e prematuridade (BIEDERMAN e FARAONE, 2005; ANSELMI *et al.*, 2010), também são associados a ambas as condições e podem ser influenciadas pelos fatores pré-natais mencionados acima.

Entre crianças e adolescentes, foram identificados alguns fatores associados que podem influenciar a relação entre TDAH e obesidade. Observou-se que o sexo e idade são importantes (EBENEGGER *et al.*, 2012; MCWILLIAMS *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2016), com maiores prevalências de obesidade entre aqueles com TDAH no sexo masculino (MCWILLIAMS *et al.*, 2013; RACICKA *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2016), e entre aqueles mais jovens (até 5 anos de idade) (CURTIN *et al.*, 2005). Fatores como renda e escolaridade dos pais (LAM e YANG, 2007; EBENEGGER *et al.*, 2012; CHOUDHRY, SENGUPTA, GRIZENKO, HARVEY, *et al.*, 2013; HANC *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2016), e presença de outras comorbidades (PAULI-POTT *et al.*, 2014; HANC *et al.*, 2015; RACICKA *et al.*, 2015) parecem estar envolvidos nessa relação também. No que diz respeito a aspectos mais proximais ao desfecho, como características comportamentais, estudos recentes demonstram uma maior prevalência de TDAH entre crianças e adolescentes e um maior tempo de tela

(EBENEGGER *et al.*, 2012; WU *et al.*, 2016) e, consequentemente, há relatos da relação entre sedentarismo e obesidade ($p<0,001$) (MCWILLIAMS *et al.*, 2013), apesar de haver estudos que indicam o contrário (WU *et al.*, 2016). Sugerindo uma ampla gama de fatores envolvidos na relação entre TDAH e obesidade.



*Devido a inconsistência na literatura em relação ao papel do *binge eating* na relação entre TDAH e obesidade, optou-se por representá-lo em ambos os papéis, confundidor e/ou mediador.

Figura 2. Modelo conceitual para a relação entre TDAH e obesidade.

Entre adultos, a caracterização demográfica dessa associação ainda é pouco explorada, com um provável impacto do sexo e nível socioeconômico (WARING e LAPANE, 2008). Em geral, os achados para a relação entre TDAH e obesidade estão vinculados à coexistência com ansiedade/depressão, alterações alimentares, abuso de substâncias e a presença de outros transtornos mentais e transtornos alimentares (DAVIS *et al.*, 2006; STRIMAS *et al.*, 2008; PAGOTO *et al.*, 2009; PAULI-POTT *et al.*, 2017). Não está claro até que ponto o TDAH e os fatores relacionados à obesidade, como comorbidades psiquiátricas, são responsáveis por uma possível associação entre essas duas condições em crianças/adolescentes.

Bem como, o seu real papel dentre a associação entre TDAH e obesidade (CORTESE *et al.*, 2007; COOK *et al.*, 2015). As hipóteses envolvendo os mecanismos subjacentes à associação entre TDAH e obesidade, mencionada no tópico anterior, também são apresentados na Figura 2.

4. JUSTIFICATIVA

Em virtude da necessidade do melhor entendimento dessa relação, dada a epidemia de obesidade e do risco de mortalidade e doenças crônicas associadas, este projeto objetiva estudar dois pontos importantes que permanecem desconhecidos na literatura. Pretende-se investigar os principais mecanismos genéticos compartilhados entre ambas as condições através de uma revisão de literatura. Ainda, investigar a relação entre a trajetória de TDAH durante a vida (no período entre 11 e 22 anos) e composição corporal em adultos (aos 22 anos) da coorte de nascimentos de Pelotas de 1993, bem como estudar possíveis mecanismos de conexão entre ambas as condições, utilizando-se da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade, uma vez que, essa coorte é a única que dispõe de informações genéticas para os indivíduos participantes.

A direção e os mecanismos envolvidos entre obesidade e TDAH ainda não estão totalmente elucidados, apesar de haver sugestões de que o TDAH precede cronologicamente a associação com IMC em crianças/adolescentes (KHALIFE *et al.*, 2014; SCHWARTZ *et al.*, 2014; BOWLING *et al.*, 2017) e adultos (CORTESE *et al.*, 2013). Poucos estudos exploram o TDAH ao longo da vida na perspectiva de trajetórias (TDAH infantil, adultos, persistente ou remissivo). Sabe-se que os indivíduos com TDAH positivo tem uma carga adicional de comorbidades, principalmente quando adultos, fazendo que o melhor entendimento sobre esse transtorno ao longo da vida seja importante para a melhora da qualidade de vida desses indivíduos.

O IMC tem sido utilizado para avaliar a relação entre TDAH e obesidade, no entanto, apesar de estar correlacionado com a gordura corporal, o IMC não descrimina a quantidade de massa gorda e massa livre de gordura, nem reflete a distribuição corporal. Dessa maneira, se faz importante o estudo de como a distribuição de massa adiposa pode impactar o TDAH, uma vez que está associado a alterações metabólicas e doenças crônicas.

A literatura demonstra uma sobreposição entre alelos de risco do TDAH e a

obesidade, com um vínculo neurobiológico comum às duas condições. Entretanto, quase totalidade dessas evidências é baseada em estudos de genes-candidatos. A recente disponibilização dos resultados da meta-análise de estudos do tipo GWAS para TDAH permite estudar essa sobreposição, fornecendo importante contribuição científica para o entendimento da relação.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral

Avaliar a relação entre TDAH e composição corporal entre indivíduos adultos, explorando aspectos observacionais e genéticos comuns a ambas as condições, entre os participantes de duas coortes de nascimentos de Pelotas – coorte de 1982, aos 30 anos de idade e da coorte de 1993, aos 22 anos de idade.

5.2. Objetivos específicos

- I. Entre os participantes da coorte de 1993 aos 22 anos, investigar o efeito da trajetória de TDAH utilizando informações dos 11, 18 e 22 anos de idade na composição corporal, ajustado para possíveis fatores de confusão;
- II. Revisar sistematicamente a literatura para melhor compreender os mecanismos genéticos envolvidos na relação entre TDAH e IMC;
- III. Testar a associação entre TDAH e IMC, através do uso de escores de risco poligênicos considerando ambas as condições, entre os participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade, avaliando especificamente:
 - a. A capacidade de escores poligênicos de TDAH predizerem as medidas de IMC;
 - b. A capacidade de escores poligênicos de IMC predizerem o desfecho de TDAH;

6. HIPÓTESES

- I. Coorte de nascimentos de Pelotas de 1993, aos 22 anos:

- a. Jovens com TDAH persistente (ou presença de TDAH aos 11, 18 e 22 anos) apresentarão aos 22 anos:
 - i. Maiores valores de IMC e percentual de massa gorda (medido pelo DXA);
 - ii. Menores percentuais de massa livre de gordura (medido pelo DXA);
 - iii. Maiores percentuais de massa óssea (medido pelo DXA);
- II. Coorte de nascimentos de Pelotas de 1982, aos 30 anos:
 - a. Indivíduos com alta susceptibilidade genética ao TDAH apresentarão maiores valores de IMC aos 30 anos;
 - b. Indivíduos com alta susceptibilidade genética ao IMC apresentarão maior probabilidade de ter TDAH aos 30 anos.

7. MÉTODOS

A apresentação da metodologia dos estudos planejados foi dividida em três itens. O primeiro item descreve a metodologia que será utilizada para o artigo de revisão sistemática da literatura proposto nessa tese (item 7.1). Os dois últimos descrevem os dois estudos originais, os quais se utilizam de duas Coortes de Nascimentos de Pelotas, uma, de 1993 (item 7.3) e, a outra de 1982 (item 7.2)

7.1. Metodologia do estudo 1

Estudo original 1 – Relação entre a trajetória de TDAH e composição corporal em uma amostra de base populacional: Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

7.1.1. Fonte de dados

Para este estudo será utilizada a coorte de nascimentos de Pelotas de 1993. De primeiro de janeiro até o dia 31 de dezembro de 1993, as cinco maternidades da cidade de Pelotas foram visitadas e 5.265 nascidos vivos foram registrados, sendo que 16 mães recusaram a participação do estudo (taxa de recusa de 0,3%). Dos 5.249 participantes incluídos neste estudo, foram coletadas, através da entrevista com as mães, informações socioeconômicas, demográficas, reprodutivas, comportamentais e de assistência à saúde e morbidade, por uma equipe treinada.

Ainda, informações antropométricas dos recém-nascidos foram coletadas.

Até o momento, a coorte de 1993 de Pelotas conta com nove visitas de acompanhamento. Sendo essas visitas realizadas nas idades de um, quatro, seis, nove, 11, 12/13, 15, 18 e 22 anos. Sendo apenas quatro acompanhamentos com a amostra total do estudo (11, 15, 18 e 22 anos) (Tabela 3).

Para este estudo serão utilizados os dados do perinatal e dos acompanhamentos dos 11, 18 e 22 anos, sendo o percentual desses acompanhamentos de 87,5%, 86,7% e 76,3% (GONCALVES *et al.*, 2014; GONCALVES *et al.*, 2017) da coorte original, respectivamente. O plano de análise, os instrumentos de coleta dos dados utilizados e os aspectos éticos serão descritos a seguir.

Tabela 1. Acompanhamento até o momento para a Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993.

Ano do acompanhamento	População alvo	Idade (anos)
1993	Todos os nascidos vivos em Pelotas em 1993	0
1994	20% dos participantes da coorte de 1993 + nascidos todos aqueles nascidos com baixo peso	1
1997	20% dos participantes da coorte de 1993 + nascidos todos aqueles nascidos com baixo peso	4
1999	Subamostra de 532 indivíduos	6
2002	Subamostra de 172 indivíduos	9
2004	Todos os nascidos vivos em Pelotas em 1993	11
2005	Subamostra de 569 indivíduos	12-13
2008	Todos os nascidos vivos em Pelotas em 1993	15
2011	Todos os nascidos vivos em Pelotas em 1993	18
2015	Todos os nascidos vivos em Pelotas em 1993	22

Para este estudo serão considerados os critérios de exclusão aplicados à coleta de medidas pelo DXA: (a) estar grávida no momento do acompanhamento; (b) ter altura, peso e largura superiores a 1,93m, 100Kg e 65cm, respectivamente; e (c) possuir alguma prótese de metal e/ou membros amputados.

7.1.2. Critérios de exclusão

7.1.3. Instrumentos

Os instrumentos de coleta dos dados que serão utilizados no presente estudo são descritos a seguir. Os dados utilizados no artigo proposto serão provenientes

dos acompanhamentos de 2004 a 2015. Ainda, algumas variáveis do perinatal serão consideradas. Os instrumentos e questionários utilizados pela Coorte de 1993 podem ser encontrados em: http://www.epidemio-ufpel.org.br/site/content/coorte_1993/index.php.

TDAH

Para este estudo será considerada a avaliação de TDAH ao longo do ciclo vital. As informações serão retiradas especificamente dos acompanhamentos dos 11, 18 e 22 anos.

Aos 11 anos (em 2004), o TDAH foi investigado através *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), aplicado aos pais ou cuidadores durante ao acompanhamento e administrado por psicólogos treinados. O SDQ é considerado um questionário de triagem, o qual mede 25 condições psicológicas divididos em 5 escalas: sintomas de desatenção/hiperatividade, problemas de conduta, sintomas emocionais, problemas de relacionamento com colegas e comportamento pró-social. O SDQ foi adaptado a população brasileira de crianças e adolescentes com idade entre 4 e 16 anos e previamente validado (FLEITLICH-BILYK e GOODMAN, 2004). O ponto de corte maior ou igual a sete pontos é estabelecido para a população brasileira para caracterizar desatenção/hiperatividade.

Aos 18 e 22 anos (em 2011 e 2015), o TDAH foi investigado através do instrumento *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), administrado por psicólogos treinados que eram cegos para o status de exposição. Esse instrumento é uma entrevista estruturada curta, utilizando-se do critério diagnóstico do DSM-IV e CID-10 para diagnóstico das principais doenças psiquiátricas. Com 75 questões e um período recordatório de 6 meses, o mesmo encontra-se validado para a população brasileira (versão 5.0 traduzida) (AMORIM, 2000; DE AZEVEDO MARQUES e ZUARDI, 2008).

Para o artigo proposto será construída uma trajetória de TDAH com base nessas informações, e definida da seguinte maneira: (a) ausência de TDAH ao longo da vida (TDAH ausente aos 11, 18 e 22 anos); (b) TDAH de início tardio (TDAH presente aos 18 e 22 anos); (c) TDAH persistente (TDAH presente aos 11, 18 e 22 anos); e (d) TDAH remissivo (TDAH presente aos 11 anos e ausente aos 18 e 22 anos) e (e) TDAH flutuante (demais combinações), de acordo com a Tabela 4.

Tabela 2. Descrição da trajetória de TDAH ao longo da vida proposta para o presente artigo.

Trajetória de TDAH	Idade		
	Aos 11 anos	Aos 18 anos	Aos 22 anos
Ausência de TDAH ao longo da vida	Ausente	Ausente	Ausente
TDAH de início tardio	Ausente	Presente	Presente
TDAH persistente	Presente	Presente	Presente
TDAH remissivo	Presente	Ausente	Ausente
	Presente	Presente	Ausente
TDAH flutuante	Presente	Ausente	Presente
	Ausente	Presente	Ausente
	Ausente	Ausente	Presente

Composição corporal

Para o presente estudo serão consideradas as seguintes variáveis relacionadas a composição corporal: IMC, percentual de massa gorda, percentual massa livre de gordura e massa óssea total, aferidas aos 22 anos. Todas as variáveis consideradas serão avaliadas através do DXA (ELLIS, 2000), coletada com equipamento da marca Lunar GE. O equipamento é composto por duas partes principais: uma plataforma horizontal, para o participante deitar-se, e um braço móvel, que movimenta a fonte de raio X no sentido da cabeça para os pés. Este método é baseado na emissão de raio X. Quando uma fonte de raio X é colocada em um dos lados de um determinado objeto, a intensidade do feixe do lado oposto do objeto está relacionada à sua espessura, densidade e composição química. Os materiais de baixa densidade (tecidos moles) permitem que mais fótons passem pelo objeto, comparado com os materiais de alta densidade (tecido ósseo). Este fenômeno de atenuação é diferente para ossos, massa magra e massa gorda, refletindo suas diferenças de densidade e composição química. Assim, o DXA consegue estimar a massa óssea e os tecidos moles (tecido não ósseo). A divisão dos tecidos moles em massa gorda e massa livre de gordura é determinada pela razão de atenuação dos dois fótons de energia, onde assume-se que a camada de tecido mole que recobre os ossos têm a mesma razão gordura/massa magra que aquelas partes não ósseas da mesma região (ELLIS, 2000).

Fatores sociodemográficos

Os fatores sociodemográficos coletados no perinatal e aos 22 anos, por

ordem cronológica serão: sexo (feminino e masculino), cor da pele (branca e não branca), baixo peso ao nascer ($<2,500\text{Kg}$ – classificado como não e sim), idade gestacional (<37 semanas e ≥ 37 semanas) retirados do acompanhamento perinatal; e, informações maternas como paridade (classificado como nulípara, primípara e multípara), IMC pré-gestacional (IMC entre $18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$, classificado como eutrófico; IMC entre $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$, sobre peso; e, IMC $\geq 30\text{ kg/m}^2$, como obesidade) e consumo de álcool e fumo durante a gestação (classificado como não e sim). Com exceção do peso ao nascer – retirado do cartão do recém nascido, todas as informações serão autorrelatadas, coletados no perinatal. No acompanhamento dos 22 anos, nível socioeconômico (índice de bens em quintis) e escolaridade (sem instrução ou fundamental incompleto, fundamental completo ou médio incompleto, médio completo ou superior incompleto e superior completo), serão considerados.

Outros transtornos mentais

O *Self Report Questionnaire* (SRQ-20) é um instrumento que permite o rastreamento de transtornos mentais não-psicóticos. As respostas são do tipo sim/não. Cada resposta afirmativa pontua com o valor 1 e a negativa com valor 0. O escore final será composto pelo somatório destes valores. Os escores obtidos estão relacionados com a probabilidade de presença de transtorno não-psicótico, variando de 0 (nenhuma probabilidade) a 20 (extrema probabilidade). O ponto de corte considerado para a presença de problemas de saúde mental será maior ou igual a 8 ponto. Esse instrumento já foi validado no Brasil (MARI e WILLIAMS, 1986).

7.1.4. Aspectos éticos

O protocolo do estudo Coorte de 1993 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPel, sendo obedecidos os princípios éticos em todas as fases do estudo. Todos os participantes assinaram o TCLE.

7.1.5. Plano de análise

Este estudo objetiva investigar a exposição a trajetória de TDAH (11, 15 e aos 22 anos) e o impacto na composição corporal (IMC, percentual de massa gorda, percentual de massa livre de gordura e massa óssea total) aos 22 anos de homens e mulheres.

As relações causais entre as variáveis de estudo estão apresentadas no DAG (Figura 4).

Exposição

Para o artigo proposto a trajetória de TDAH ao longo do ciclo vital será considerada como exposição (11, 15 e aos 22 anos).

Desfecho

Para o artigo proposto os seguintes desfechos serão considerados: (a) IMC; (b) percentual de massa gorda; (c) percentual de massa livre de gordura; e, (d) massa óssea total. Todos os desfechos serão tratados de maneira contínua e referentes ao acompanhamento dos 22 anos.

Possíveis fatores de confusão e mediador

Serão considerados como possíveis fatores de confusão do perinatal: Paridade, IMC pré-gestacional, consumo de fumo/álcool durante a gestação, idade gestacional, peso ao nascer, sexo, cor da pele, retirados do perinatal. Dos 22 anos, a presença de outros transtornos mentais (aferidos pelo SRQ-20) serão considerados como possíveis fatores de confusão. Ainda, para esse acompanhamento, o nível socioeconômico (NSE) e escolaridade serão considerados como possíveis fatores de mediação entre a trajetória de TDAH ao longo a vida e a composição corporal aos 22 anos.

Análise

Primeiramente, as variáveis independentes e dependentes propostas no presente artigo terão a sua distribuição avaliada por meio de histogramas e serão descritos de acordo com medidas de tendência central. Caso as variáveis consideradas não apresentem distribuição normal, transformações que a aproximem da mesma serão consideradas. Para a análise descritiva, as prevalências serão comparadas por testes de qui-quadrado para heterogeneidade.

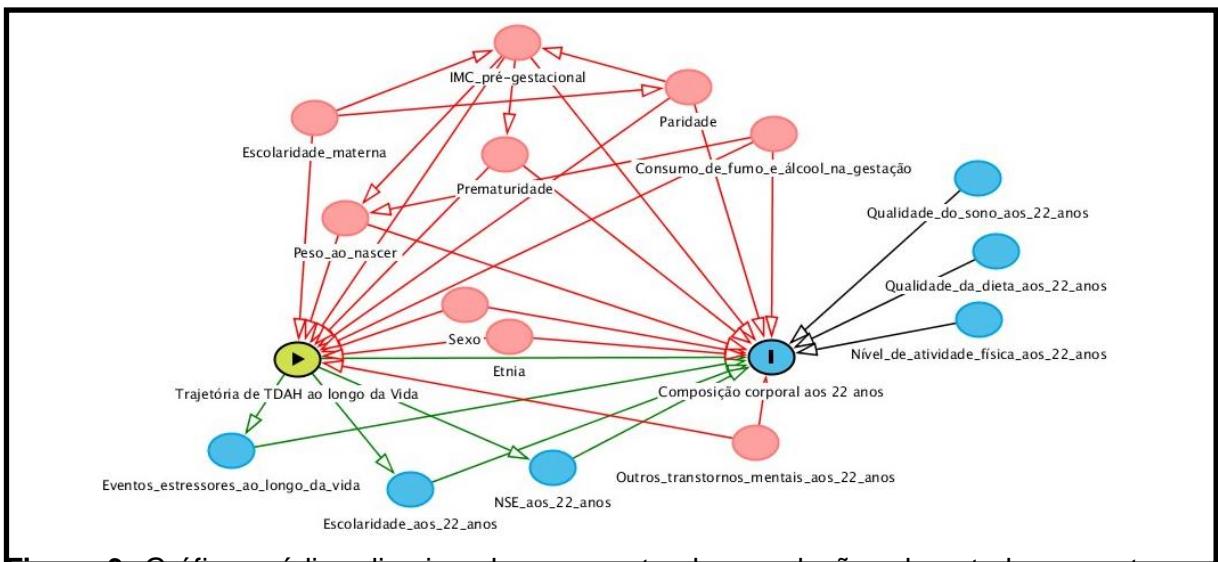


Figura 3. Gráfico acíclico direcionado representando as relações de estudo propostas no artigo: Trajetória de TDAH ao longo da vida e composição corporal aos 22 anos, ajustado para os potenciais fatores de confusão. As setas verdes representam caminhos causais entre exposição e desfecho. O diagrama foi construído com o auxílio do software *Dagitty* (disponível em <http://www.dagitty.net>).

Para avaliar o impacto da trajetória de TDAH nos desfechos considerados aos 22 anos (a. IMC; b. percentual de massa gorda; c. percentual massa livre de gordura; d. massa óssea) utilizado um modelo de regressão linear múltipla. Esses modelos serão ajustados pelos potenciais fatores de confusão (cor da pele, baixo peso ao nascer, idade gestacional, paridade, IMC pré-gestacional, consumo de álcool e fumo durante a gestação – considerados do acompanhamento perinatal, e a presença de outros transtornos mentais aos 22 anos). O nível socioeconômico e escolaridade serão considerados possíveis mediadores entre a exposição e o desfecho. Ainda, outros possíveis modelos de análise serão considerados.

As análises serão realizadas através do programa estatístico Stata 14.0 (*Stata Corporation, CollegeStation, USA*). Serão consideradas variáveis associadas ao desfecho aquelas com valor $p < 0,05$.

7.1.6. Cálculo do poder

Para o cálculo de poder considerou-se a menor média de IMC (19,5; $dp=5,04$) (GRAZIANO *et al.*, 2012) encontrada na presente revisão para caracterizar a média de TDAH no grupo denominado “ausência de TDAH ao longo da vida” ($n=2.400$). Para caracterizar a média de IMC no grupo denominado “TDAH persistente” e “TDAH remissivo”, considerou-se a média de IMC encontrada por CORTESE *et al.*,

(2013) em seu estudo. As médias de IMC consideradas para o grupo “TDAH persistente” e “TDAH remissivo” foram, respectivamente: 28,9 (dp=4,8; n=15) e 30,4 (dp=6; n=202) (CORTESE *et al.*, 2013).

Tabela 3. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poder para detectar uma diferença na escala de IMC entre as categorias de ausência de TDAH ao longo da vida vs. TDAH persistente.

Diferença de média de IMC entre os grupos	DP do grupo sem TDAH ao longo da vida (n=2.400)	DP do grupo TDAH persistente (n=15)	Alfa	Poder (%)
9,4	5,04	4,8	0,05	100,00
9,4	5,4	6,8	0,05	99,96
9,4	6,4	8,8	0,05	98,50
9,4	7,4	10,8	0,05	92,02
9,4	8,4	12,8	0,05	81,07
6,4	5,04	4,8	0,05	99,93
6,4	5,4	6,8	0,05	95,33
6,4	6,4	8,8	0,05	80,3
6,4	7,4	10,8	0,05	63,00
6,4	8,4	12,8	0,05	48,96
3,4	5,04	4,8	0,05	78,06
3,4	5,4	6,8	0,05	48,92
3,4	6,4	8,8	0,05	32,06
3,4	7,4	10,8	0,05	22,90
3,4	8,4	12,8	0,05	17,55

Primeiramente, as diferenças entre as médias encontradas foram consideradas e, posteriormente, menores diferenças entre as médias de IMC foram testadas, a fim de que o pior cenário fosse considerado. Para ambos os cálculos, os seguintes parâmetros serão utilizados: o respectivo desvio padrão para cada categoria da referida trajetória de TDAH e o valor de alfa de 0,05. Para o cálculo do poder utilizou-se o programa *OpenEpi*.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os resultados das diferentes simulações para as possíveis diferenças de médias entre as categorias da trajetória de TDAH consideradas (ausência de TDAH ao longo da vida vs. TDAH persistente e TDAH persistente vs. TDAH remissivo).

Para os desfechos de composição corporal, o cálculo de poder não pôde ser testado por falta de dados disponíveis na literatura.

Tabela 4. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poder para detectar uma diferença na escala de IMC entre as categorias de TDAH persistente vs. TDAH remissivo.

Diferença de média entre os grupos	DP do grupo TDAH remissivo (n=202)	DP do grupo TDAH persistente (n=15)	Alfa	Poder (%)
1,5	6,6	4,8	0,05	20,43
1,5	2,6	3,8	0,05	32,39
1,5	0,6	2,8	0,05	54,44
1,5	0,06	1,8	0,05	89,75
1,5	0,006	0,8	0,05	100,00
0,5	6,6	4,8	0,05	5,32
0,5	2,6	3,8	0,05	7,02
0,5	0,6	2,8	0,05	10,13
0,5	0,06	1,8	0,05	18,83
0,5	0,006	0,8	0,05	67,75

7.2. Metodologia do estudo 2

Estudo 2 – Aspectos genéticos compartilhados entre o TDAH e a obesidade: revisão sistemática.

Uma revisão sistemática da literatura será utilizada para identificar os estudos existentes sobre a relação entre mecanismos genéticos e moleculares compartilhados entre TDAH e obesidade.

7.2.1. Fonte de dados

A busca será realizada através das seguintes bases de dados indexadas: *Bireme EMBASE, Psyinfo, Pubmed, Scienc direct, Scopus e Web of Science*. Além disso, as listas de referência de revisões compreendidas nessa busca e de interesse ao tema serão verificadas a fim de que nenhum artigo relevante seja omitido.

A busca será realizada de acordo com os termos *Medical Subject Heading* (MeSH) de interesse a revisão em questão, conforme os descritores mostrados na Tabela 1. A busca será realizada na forma “TDAH” AND “Obesidade”, ou seja, limitada a artigos que contenham pelo menos um descritor presente em cada tópico. Optou-se por utilizar uma chave de busca mais ampla, objetivando-se não restringir os achados a genes ou marcadores específicos. Serão excluídos os artigos que não contiverem aspectos moleculares e genéticos em seu texto.

As referências recuperadas serão importadas para o programa *EndNote*.

Após a obtenção da lista de artigos e remoção de duplicatas, a revisão será realizada independentemente por dois avaliadores. Inicialmente será feita uma triagem pela leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados. Discordâncias serão resolvidas por consenso entre os avaliadores.

Espera-se que a literatura do tema seja demasiadamente escassa e heterogênea para permitir uma meta-análise. Dessa maneira, os artigos identificados serão apresentados e discutidos narrativamente.

Tabela 5. Descritores utilizados na busca de artigos referentes a TDAH e obesidade.

Tópico	Descritores
TDAH	(attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR ADHD OR Hyperactivity OR attention-Deficit/hyperactivity disorder)
Obesidade	(overweight OR obesity OR body composition OR BMI OR body mass index OR Anthropometry OR Body weights and measures)

7.2.2. Critérios de elegibilidade

Serão considerados elegíveis para a presente revisão todos aqueles estudos realizados em seres humanos e animais, sem restrição quanto a seus delineamentos e idioma. Serão excluídos estudos que: não trazem dados novos, tais como artigos de revisão ou editoriais. Não obstante, artigos de revisão relevantes poderão ser utilizados para busca de artigos originais nas suas listas de referências.

7.3. Metodologia do estudo 3

Estudo original 3 – Associação bidirecional entre fatores genéticos relacionados ao TDAH e IMC em adultos da coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982.

7.3.1. Fonte de dados

Para este estudo será utilizada a coorte de nascimentos de Pelotas de 1982. De primeiro de janeiro até o dia 31 de dezembro de 1982, as três maternidades da cidade de Pelotas foram visitadas e 7.392 nascimentos foram registrados, sendo 6.011 nascidos de mães residentes na zona urbana do município (representando 99,2% dos nascimentos hospitalares em Pelotas naquele ano). Sendo incluídos neste estudo todos os 5.914 nascidos vivos cujas mães residiam na área urbana de

Pelotas e no bairro Jardim América, o qual fazia parte de Pelotas na época – região hoje a qual pertence ao município de Capão de Leão.

O estudo inicialmente tratava-se de uma pesquisa sobre as condições de saúde, morbidade e mortalidade perinatal, particularmente interessado em padrões de amamentação e estado nutricional, bem como fatores sociais e ambientais. As mães foram entrevistadas logo após o parto e questionários padronizados que incluíram informações sobre fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e relacionados à saúde foram aplicados por uma equipe treinada. Ainda, medidas antropométricas das mães e seus bebês foram aferidas (VICTORA e BARROS, 2006).

Até o momento, a coorte de 1982 de Pelotas conta com nove visitas de acompanhamento. Sendo essas visitas realizadas nas idades de um, dois, quatro, 13, 15, 18, 19, 23 e 30 anos (Tabela 1). Períodos os quais houve mudanças na ênfase do estudo, como o cuidado na utilização de serviços de saúde e desenvolvimento infantil durante a infância. Na adolescência, questões relacionadas à saúde sexual e reprodutiva (incluindo gravidez na adolescência), hábitos como tabagismo e etilismo, saúde mental e educação tornou-se o foco da investigação. E por fim, em fases mais recentes, a ênfase principal mudou para os fatores de risco de inúmeras doenças (incluindo tabagismo, dieta, exercício físico e excesso de peso), história reprodutiva, saúde mental e capital humano (VICTORA e BARROS, 2006; HORTA *et al.*, 2015).

Para este estudo serão utilizados os dados do acompanhamento de 2004, (aos 22 anos) para os dados genéticos e do acompanhamento de 2012 (aos 30 anos) – neste ano, todos os membros da coorte foram considerados elegíveis. O percentual do acompanhamento realizado em 2012 foi de 68% da coorte original, considerando os óbitos como localizados.

Tabela 6. Acompanhamentos até o momento para a coorte de nascimentos de Pelotas de 1982.

Ano do acompanhamento	População alvo	Idade (anos)
1982	Todos os nascidos vivos em Pelotas em 1982	0
1983	Todos os participantes nascidos entre janeiro e abril de 1982	1
1984	Todos os participantes da coorte de 1982	2
1986	Todos os participantes da coorte de 1982	3,5

1995	20% dos participantes da coorte de 1982	13
1997	27% dos participantes da coorte de 1982	15
2000	Todos os participantes do sexo masculino da coorte de 1982	18
2001	27% dos participantes da coorte de 1982	19
2004	Todos os participantes da coorte de 1982	22
2012	Todos os participantes da coorte de 1982	30

7.3.2. Critérios de exclusão

Para este estudo serão considerados os seguintes critérios de exclusão: (a) estar grávida no momento do acompanhamento; (b) possuir algum implante de metal.

7.3.3. Instrumentos

Os instrumentos de coleta dos dados que serão utilizados no presente estudo são descritos a seguir. Todos os dados são provenientes do acompanhamento de 2012, com exceção dos dados de varredura genômica – retirados do acompanhamento de 2004 e, sexo – retirado do perinatal.

Coleta de sangue e genotipagem

Aos 22 anos foram coletados 20 ml de sangue de cada participante por meio de um sistema a vácuo. O sangue coletado foi enviado ao laboratório de processamento do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Análises de glicemia, perfil lipídico, proteína C reativa e exame de DNA foram realizadas com o material biológico coletado (MILLER *et al.*, 1988). O DNA foi extraído das amostras de sangue pela técnica de *salting-out* pelo protocolo estabelecido por MILLER *et al.*, (1988).

Foram genotipados 2,5 milhões de SNPs de 3,736 indivíduos. A varredura genômica dos indivíduos foi feita pela empresa Illumina (San Diego, Califórnia) usando o *Human Omni 2.5-8v1 array*. Para as variantes genéticas não genotipadas realizou-se imputação com base nos dados da população global do Projeto 1000 Genomas como painel de referência, a fim de aumentar o número de marcadores disponíveis para aproximadamente 40 milhões (MARCHINI e HOWIE, 2010; ABECASIS *et al.*, 2012). A imputação foi realizada em 2014 com a fase 1 do projeto e atualizada com dados da fase 3 do projeto 1000 Genomas. Para o processo de

imputação utilizou-se dos programas *Plink 1.9*, *BCFtools* e *VCFtools* para limpeza e processamento dos dados. A imputação foi realizada utilizando os programas *Eagle2* e *SHAPEIT* (identificação de haplótipos) e *Minimac3*, conforme implementados pelo *Michigan Imputation Server* (DAS *et al.*, 2016).

Ancestralidade genômica

A variável de ancestralidade genômica foi derivada a partir dos dados de varredura genômica de amostras de DNA do acompanhamento de 2004. Do total de SNPs genotipados, foram utilizados aproximadamente 370 mil que estavam disponíveis tanto para a amostra da coorte de Pelotas, quanto para as amostras dos painéis de referência (*HapMap* e *Human Genome Diversity Project - HGDP*). Do *HapMap*. Foram utilizados 266 indivíduos africanos (populações *Yoruba* e *Luhya*), 262 europeus (italianos e norte-americanos descendentes de europeus), 77 mexicanos-americanos miscigenados e 83 afro-americanos, além de 93 indivíduos nativo-americanos do HGDP. O programa *ADMIXTURE* foi utilizado para estimar a ancestralidade genômica individual (ALEXANDER *et al.*, 2009). Os dados foram sintetizados por meio de análises de componentes principais e os resultantes foram utilizados para estimar a proporção de ancestralidade europeia, africana e nativo-americana de cada indivíduo, sendo utilizado os dez primeiros componentes principais. Ainda, será testada a associação entre caucasianos ou não.

Escore de risco poligênico de TDAH

Um escore de risco poligênico (PRS) é uma variável única que resume múltiplas variantes genéticas associadas a um fator de risco. O PRS é calculado considerando o número total de alelos que aumentam o fator de risco de um indivíduo para um determinado fenótipo com a finalidade de superar as limitações de falta de poder decorrentes do uso de polimorfismos isolados (BURGESS e THOMPSON, 2013).

Os escores podem ser ponderados por estimativas de associação obtidas em amostras de referência ou podem ser não ponderados, representando a soma simples do número de alelos. O PRS de TDAH será construído para todos os participantes da coorte de 1982 com informações genéticas disponíveis com base nas estimativas do recente GWAS publicado para o TDAH considerando populações

europeias do PGC (DEMONTIS *et al.*, 2017). O PGC contém dados de 55.374 crianças e adultos (20.183 casos de TDAH e 35.191 controles) e 8.047.421 SNPs. Doze variantes genéticas independentes ($r^2 < 0,1$) fortemente associadas ao TDAH foram identificadas ($p < 5 \times 10^{-8}$). Os resultados resumidos podem ser acessados no site PGC (<https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads>).

O PRS será construído no software estatístico *PRSice: Polygenic Risk Score software* (EUESDEN *et al.*, 2015), pacote no qual pode ser utilizado para calcular, avaliar e plotar os resultados dos escores de risco poligênico.

Inicialmente, será realizado um filtro para as variantes genéticas, mantendo aquelas com escore de qualidade de imputação (INFO) $\geq 0,8$, frequência do alelo menos frequente (MAF) $\geq 0,01$ e desvio do Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* com valores $p < 10^{-6}$. Serão incluídos marcadores que apresentarem genotipagem válida para pelo menos 90% da amostra. Considerando o teste de associação utilizando o programa *PRSice*, aquele escore de melhor ajuste, ou seja, o que melhor explica o TDAH, identificado automaticamente pelo programa será utilizado para as análises subsequentes, testado como preditor de IMC.

Escore de risco poligênico de obesidade

O PRS de obesidade será construído para todos os participantes da coorte de 1982 com base nos resultados no recente GWAS de obesidade publicado para populações europeias pelo GIANT (LOCKE *et al.*, 2015).

O GIANT contém dados de 322.154 adultos de ascendência europeia e 17.072 indivíduos de descendência não europeia de estudos de GWAS e *Metabochip*. A análise do GWAS foi realizada utilizando modelo genético aditivo. Dessa maneira, 77 *loci* separados por pelo menos 500 kilo-bases (kb) e associados a obesidade foram identificados em europeus ($p < 5 \times 10^{-8}$). As estatísticas sumarizadas do GWAS podem ser acessadas no site (https://portals.broadinstitute.org/collaboration/giant/index.php/GIANT_consortium_data_files).

O PRS será construído no software estatístico *PRSice v.2.0: Polygenic Risk Score software* (EUESDEN *et al.*, 2015), assim como descrito para o escore poligênico de TDAH, bem como os mesmos filtros para o controle de qualidade serão considerados. Para o teste do *PRSice v.2.0*, será escolhido para a associação, aquele escore de melhor ajuste, ou seja, o que melhor explica o IMC,

identificado automaticamente pelo programa. Esse escore será testado como preditor de TDAH.

Fatores genéticos associados ao sistema de recompensa

Para avaliar o quanto fatores genéticos associados ao sistema de recompensa poderiam ser associados a ambos os desfechos, serão utilizados, como uma análise secundária, os resultados obtidos no GWAS que investigou o padrão de ativação cerebral durante a antecipação de recompensa (JIA *et al.*, 2016) do consórcio IMAGEN. O estudo IMAGEN é o primeiro estudo multicêntrico de neuroimagem genética que visa identificar a base genética e neurobiológica da variabilidade individual na impulsividade, na sensibilidade à recompensa e no processamento emocional e, determinar o seu papel no desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos através de análises de neuroimagem de 1.544 adolescentes (14 anos de idade) (SCHUMANN *et al.*, 2010). No estudo avaliando 1.544 adolescentes, o marcador rs16958736 do gene *VPS4A* foi associado a atividade cerebral durante a antecipação de recompensa. Ainda, no mesmo estudo, explorando o gene *VPS4A* em sua extensão, os autores identificaram a associação entre o fenótipo de TDAH e o haplótipo GCTAGG (rs246129; rs153050; rs16958736; rs1127231; rs3852689; e, rs12258, respectivamente). Assim, a associação entre o rs16958736 com TDAH e com IMC, bem como o efeito de haplótipo serão testados empregando as informações genotípicas e fenotípicas em nível individual da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982. Para a estimativa de haplótipos individuais no *locus* do gene *VPS4A*, o programa *UNPHASED* v.3.1.7 (DUDBRIDGE, 2008), desenhado especificamente para análises de associação envolvendo haplótipos, será utilizado.

TDAH

Os participantes da coorte de 1982, aos 30 anos, foram entrevistados por psicólogos treinados para triagem de TDAH. Essa triagem inicial foi baseada na Escala de Autopreenchimento Adulto do TDAH da Organização Mundial da Saúde (ASRS) (KESSLER *et al.*, 2005) compreendendo quatro itens de desatenção (“não segue adiante”, “dificuldade para organizar tarefas”, “esquecido” e “relutante em se envolver em tarefas mentais”) e dois itens de hiperatividade (“inquietação” e “sempre

em movimento"). O ponto de corte proposto pela ASRS para detectar a presença de sintomas de TDAH é de quatro pontos, com sensibilidade de 68,7%, especificidade de 99,5% e acurácia de 97,9% para população adulta (KESSLER *et al.*, 2005).

Para a primeira etapa de avaliação na Coorte, um ponto de corte de dois sintomas foi aplicado para conduzir um *screening* (KESSLER *et al.*, 2005). Todos aqueles com menos de dois sintomas foram considerados negativos para o diagnóstico de TDAH. Nessa primeira etapa, 724 indivíduos (20,3% da amostra total) positivaram no *screening* para o TDAH e responderam a entrevista estruturada com questões para diagnóstico de TDAH, segundo os critérios do DSM-5 (APA, 2013). As entrevistas abordaram os doze sintomas duradouros de desatenção e hiperatividade/impulsividade não abordados pelo examinador inicial (critério A do DSM-5) e questões sobre a idade de início antes dos 12 anos (critério B do DSM-5), a prevalência de sintomas em pelo menos dois ambientes (critério C do DSM-5) e a incapacidade/interferência dos sintomas no funcionamento do indivíduo (critério D do DSM-5). Foram considerados casos de TDAH segundo os critérios de DSM-5 todos aqueles que cumpriram os critérios diagnósticos (2,1%; IC95%:1,6–2,5%; n=3369) (VITOLA *et al.*, 2017).

Índice de Massa Corporal

O IMC será calculado através das medidas de peso e altura aferidos por antropometristas treinados e padronizados durante o acompanhamento de 2012 (aos 30 anos). O IMC será construído através do peso dividido pela altura ao quadrado (Kg/m²).

Sexo

A variável sexo utilizada para o proposto artigo será retirada do acompanhamento perinatal e classificado em feminino e masculino.

7.3.4. Aspectos éticos

O protocolo do estudo Coorte de 1982 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (Of. 16/12), sendo obedecidos os princípios éticos em todas as fases do estudo. A autorização para os procedimentos de genotipagem foi obtida separadamente com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

7.3.5. Plano de análise

Para explorar fatores de susceptibilidade comuns ao TDAH e ao IMC, serão realizadas duas abordagens principais. Primeiramente, será investigada a exposição do escore poligênico de TDAH no IMC (fenótipo), aos 30 anos, ajustados para possíveis fatores de confusão (Modelo I). Posteriormente, as análises na direção contrária serão consideradas (Escore poligênico de IMC no fenótipo de TDAH), aos 30 anos, ajustados para os possíveis fatores de confusão (Modelo II). As relações entre as variáveis de estudo estão apresentadas no Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) abaixo (Figura 3). Adicionalmente, como análise secundária, a associação entre o marcador rs16958736 e o haplótipo do gene *VPS4A* com TDAH e IMC será testada.

Exposição

Para o artigo proposto, os escores poligênicos de TDAH e de IMC serão considerados como exposição.

Desfecho

Para o artigo proposto, para o modelo I, o IMC aos 30 anos de idade, será considerado como desfecho. O mesmo será utilizado de maneira contínua (Kg/m²). Para o modelo II, o TDAH aos 30 anos de idade será utilizado como desfecho.

Possíveis fatores de confusão

O ajuste para potenciais fatores de confusão será feito com base no DAG representado acima (Figura 3).

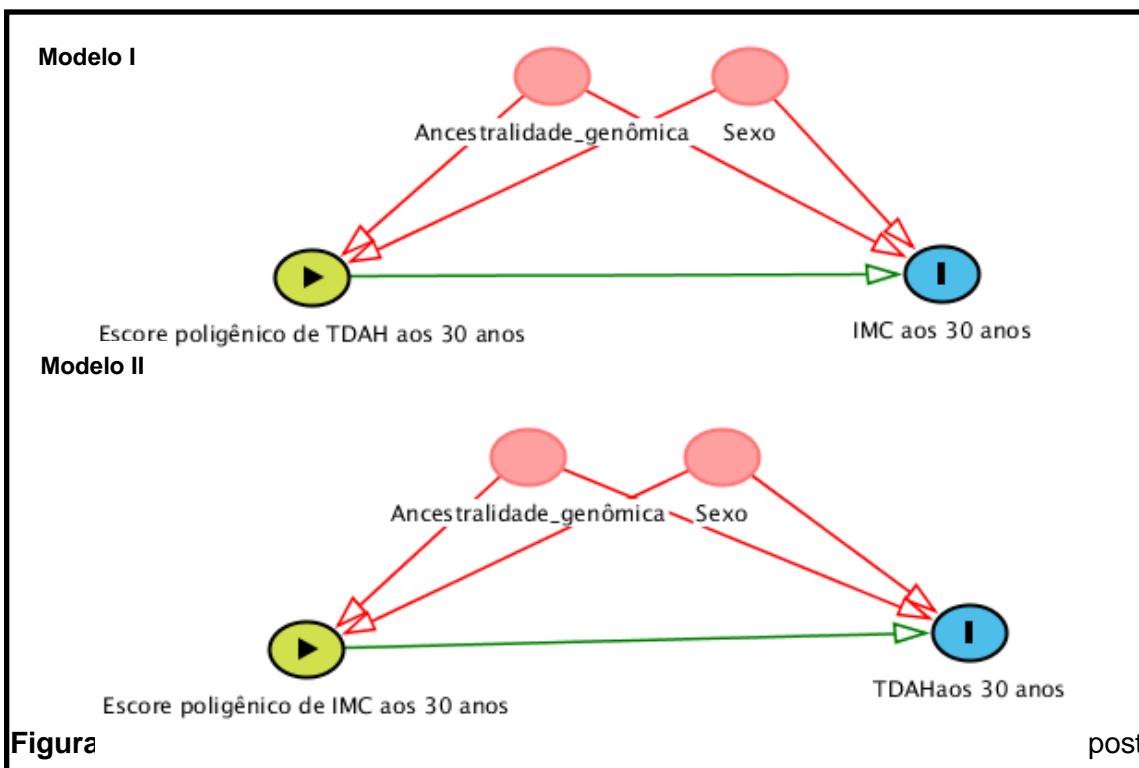
Análise

As variáveis independentes e dependentes propostas no presente artigo terão a sua distribuição avaliada por meio de histogramas e serão descritos de acordo com medidas de tendência central. Caso as variáveis consideradas não apresentem distribuição normal, transformações que a aproximem da mesma serão consideradas.

A associação entre o escore poligênico do TDAH no IMC aos 30 anos será

testada através de um modelo de regressão linear múltipla (Modelo I). As análises para testar a associação entre o escore poligênico de IMC no TDAH será realizado por regressão logística binária. Ambos os modelos serão ajustados pelos potenciais fatores de confusão, os dez primeiros componentes principais de ancestralidade genômica e sexo.

As análises serão realizadas pelos programas *PRSice* e *Stata 14.0* (*Stata Corporation, CollegeStation, USA*). Serão consideradas variáveis associadas ao desfecho aquelas com valor $p < 0,05$.



Figura

postas no artigo. Associação entre o escore poligênico de TDAH e o IMC aos 30 anos, ajustado para os possíveis fatores de confusão (Modelo I); Associação entre o escore poligênico de IMC e o TDAH aos 30 anos ajustado para os possíveis fatores de confusão (Modelo II). A seta verde representa um caminho causal entre exposição e desfecho. O diagrama foi construído com o auxílio do software *Dagitty* (disponível em <http://www.dagitty.net>).

8. CRONOGRAMA

Ano Bimestre	2017						2018						2019						2020					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Revisão bibliográfica																								
Elaboração do projeto																								
Análise dos dados do artigo 1																								
Submissão do artigo 1																								
Análise dos dados do artigo 2																								
Submissão do artigo 2																								
Análise dos dados do artigo 3																								
Submissão do artigo 3																								
Defesa da tese																								

9. FINANCIAMENTO

A coorte de Pelotas de 1982 obteve recursos da *Wellcome Trust* para a sua realização entre 2004 a 2013. Fases anteriores do estudo de coorte foram financiadas, Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil), Organização Mundial da Saúde (Brasil), *International Development Research Center* (Canadá), *Overseas Development Administration* e União Europeia.

A coorte de Pelotas de 1993 obteve recursos da *Wellcome Trust* para a sua realização entre 2004 a 2013. Fases anteriores do estudo foram financiadas pela União Europeia, Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério da Saúde. O acompanhamento dos 22 anos foi realizado com apoio financeiro do DECIT/ Ministério da Saúde, com recursos repassados através do CNPq, processo 400943/2013-1.

A doutoranda Thais Martins da Silva recebe bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

APÊNDICE

Apêndice A – Revisão sistemática da literatura.

Quadro 1. Descrição dos estudos transversais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
a. Crianças e adolescentes (até 19 anos)					
Chen <i>et al.</i> , 2017 Suécia	Registro nacional n=472.735 18 anos	Registro de TDAH ou prescrição de uso de estimulantes – metilfenidato, anfetamina, dexamphetamina ou atomoxetina	Peso e altura aferidos IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$	Regressão logística; Ajuste: educação familiar, comorbidades	↑obesidade entre aqueles com TDAH (RO 1,86; IC95% 1,59-2,17); ↑TDAH entre aqueles com irmãos obesos comparado àqueles com irmãos eutróficos; ↑obesidade entre aqueles com TDAH (RO 1,86; IC95% 1,59-2,17)
Alemanha (Pauli-Pott <i>et al.</i> , 2017)	Base populacional (360; 5-7 anos)	FBB-ADHS-V e SDQ (sintomas)	Aferido – IMC em dp por idade e sexo	Regressão múltipla e mediação; fatores sociodemográficos, estilo de vida, saúde e distúrbios afetivos	↑sintomas de TDAH através do score de risco psicossocial (separação dos pais e baixa escolaridade) ($r=0,23$; $p<0,001$); Sem diferença entre os sexos; Sintomas de TDAH e IMC/DP mediado pelo risco psicossocial
China (Tong <i>et al.</i> , 2017)	Escolares (785; 9-13 anos)	ADHD-RS-IV (sintomas)	Aferido – IOTF	Equações de modelos estruturais	Não houve correlação entre TDAH e obesidade; ↑comer emocional devido aos sintomas de TDAH ($\beta=0,41$, $p<0,001$) e sintomas de bulimia nervosa ($\beta=0,20$, $p<0,001$)
Brasil (Goulardins <i>et al.</i> , 2016)	Escolares (189; 6-10 anos)	SNAP-IV (sintomas)	Aferido – curvas de crescimento de 5-10 anos $P>97$	Correlação de spearman	O IMC não foi correlacionado com TDAH, mesmo entre os subtipos
Kummer <i>et al.</i> , 2016 Brasil	Serviço psiquiátrico n=92	SNAP-IV	Peso e altura aferidos Crianças: IMC em escore-z $\geq P95$ (crianças) ou $\geq 30\text{ Kg/m}^2$ (adultos)	Correlação e teste qui-quadrado	Não houve correlação entre IMC e TDAH; Não houve diferença no IMC entre os pais de crianças autistas e com TDAH; Não houve diferença no IMC, TDAH e uso de resperidona, metilfenidato e antidepressivos
Wu <i>et al.</i> , 2016 Canadá	Escolares n=4875 10-11 anos	De acordo com o CID-10	peso e altura aferido; IMC	Regressão múltipla; sexo, renda familiar, escolaridade, local de residência, estado nutricional e autoestima	Presença de obesidade foi fator de proteção na amostra (RR: 0,49; IC95%:0,28-0,86); ↑ prevalência de TDAH e obesidade em meninos 12,9%
EUA Cook <i>et al.</i> , 2015	Base populacional (45897; 10-17 anos)	Autorrelatado pelo pais	IMC $<P95$	Regressão logística; idade, sexo, etnia e NSE	↑ chance de ser obeso entre aquele com TDAH e alguma desordem de aprendizagem (RO=2,1; IC95%:1,4-3,0)

Quadro 1. Descrição dos estudos transversais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
Hanc <i>et al.</i> , 2015 Polônia	Amostra clínica n=615 meninos 6-18 anos	Resultado positivo na entrevista por psiquiatra ou psicólogo a um dos pais e escala de Conners	Peso e altura aferidos IMC escore-z P>98	Regressão logística Ajuste: peso ao nascer, renda e escolaridade dos pais; local de residência	Predomínio do subtipo combinado, 73,5%; ↑ chance de sobre peso entre aqueles com TDAH; Não houve diferença para o IMC em relação aos casos tratados e não tratados
Turkoglu <i>et al.</i> , 2015 Turquia	Amostra clínica n=300 7-17 anos	<i>Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version</i> e Conners	Peso e altura aferidos IMC de acordo com a idade e sexo P<90	Equações de modelos estruturais	A escala de Conners teve efeito preditivo positivo sobre os escores de IMC
Pauli-Pott <i>et al.</i> , 2014 Alemanha	Amostra psiquiátrica n=360 registros 6-12 anos	Entrevista feita por um psiquiatra ou psicólogo com base no CID-10	Peso e altura aferidos IMC em escore-z por idade e sexo P>97	ANCOVA Ajustes: sexo, idade e duração de problemas psiquiátricos	Não houve associação entre IMC e TDAH
Coréia (Kim <i>et al.</i> , 2014)	Escolares (12350; 5-13 anos)	ADPD DuPaul (sintomas)	Autorrelatado – score z para idade P≥95	Equações estruturais	Efeito positivo do TDAH sobre consumo não saudável ($\beta=0,202$; $p<0,001$); Relação TDAH x obesidade mediada pelo comportamento alimentar ($\beta=0,086$; $p <0,001$)
Inglaterra McWilliams <i>et al.</i> , 2013	Escolares (424; 9-11 anos)	SDQ aplicado aos pais e professores	Peso e altura aferidos IMC escore-z P>97; Aferida a CC	Regressão logística	Não houve diferença entre TDAH e IMC; ↑ chance de hiperatividade/intenção em comparação a população geral (RO:1,48; IC95%:1,01-2,17)
EUA Byrd <i>et al.</i> , 2013	Representativa (3050; 8-15 anos)	DISC-IV para sintomas e autorrelato de diagnóstico	Aferido – IMC em score Z para a idade $\geq P95$	Regressão logística; idade, sexo, raça, renda, peso ao nascer, desordem de conduta e transtorno depressivo maior	
Alemanha Erhart <i>et al.</i> , 2012	Representativa (2414; 11-17 anos)	Sintomas avaliados pela FBB-HKS/ADHD, SDQ e diagnóstico autorrelatado	Aferido – IMC em score Z $\geq P97$	Regressão logística; idade, sexo e nível socioeconômico	8% de para excesso de peso (9,3% em meninos e 5% em meninas)

Quadro 1. Descrição dos estudos transversais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura

incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país, referência	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
Suíça Ebenegger et al., 2012	Pré-escolares (450; 4-6 anos)	SDQ	Aferido – IMC em score Z para idade e sexo $\geq P97$ (9,8); Gordura corporal com bioimpedância	Regressão linear; idade, sexo, língua de origem, migração e nível educacional dos pais	Não houve diferença entre TDAH e IMC ($p=0,74$); ↑ pontuação na escala de TDAH e menor percentual de massa gorda ($\beta = -0,20$; $p=0,02$)
Alemanha (Van Egmond-Frohlich et al., 2012)	Representativa (11159; 6-17 anos)	SDQ-HI (sintomas)	Aferido – IMC em score Z	Regressão linear e logística; NSE, migração, fumo e IMC materno e paterno	↑ chance de excesso de peso para o subtipo combinado ajustado para idade e sexo ($OR=1,05$; $IC95\%:1,03-1,07$)
Irã Tashakori et al., 2011	Pré-escolares (64 meninos; 5-6 anos)	Escala de Conners	Aferido – IMC em score Z $\geq P95$ Altura para idade $< P5$ – baixa estatura	Teste z, qui-quadrado e exato de Fischer	Não houve diferença entre TDAH e altura ($p=0,057$), peso ($p=0,849$) e IMC ($p=0,820$);
Columbia Kim et al., 2011	Base populacional (66707; 6-17 anos)	Autorrelato dos pais	Aferido – IMC em score Z $\geq P95$	Regressão logística; idade, etnia; escolaridade materna, renda, estrutura e fumo familiar	↑ risco de obesidade entre aqueles em tratamento em meninos ($OR:1,42$; $IC95\%:1,13-1,77$) e meninas ($OR:1,85$; $IC95\%:1,26-2,73$) se não medicados; ↑ tempo de média em meninas com TDAH (52,7%) – com obesidade ($OR:2,51$; $IC95\%:1,24-5,08$); ↑ inatividade em meninas não medicadas ($OR:1,71$; $IC95\%:1,28-2,27$)
Merseyside (Koshy et al., 2011)	Escolares (1074; 5-11 anos)	Autorrelato dos pais	Aferido – IMC em dp de score Z $\geq 1,64dp$	Regressão logística;	↑ obesidade entre aqueles com TDAH ($OR=4,66$; $IC95\%:1,13-1,77$) ($p=0,006$); 52% dos sintomas de TDAH foram atribuídos ao fumo materno pesado durante a gravidez
EUA (Waring e Lapane, 2008)	Base populacional (62887; 5-17 anos)	Autorrelatado pelo país	Autorrelatado pelo país – IMC em score Z $\geq P95$	Regressão logística multinomial; idade, sexo, raça/etnia, status socioeconômico e depressão/ansiedade	↑ excesso de peso entre aqueles com TDAH e não medicados ($OR:1,51$; $IC95\%:1,24-1,86$); ↑ baixo peso entre aqueles com TDAH medicados ($OR:1,63$; $IC95\%:1,30-2,04$)
China Lam et al., 2007	Escolares (1429; 13-17 anos)	Escala de autorrelato de Conners e o questionário de Barbares aplicado pelos médicos	Aferido – IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$	Logística multinomial; Escolaridade materna, renda familiar, nº de irmãos, ronco e atividade física	Tendência entre TDAH e obesidade ($t=2,18$; $p=0,04$); ↑ risco de obesidade entre aqueles com TDAH ($OR:1,07$; $IC95\%:1,10-1,14$)

Quadro 1. Descrição dos estudos transversais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
b. Adultos					
EUA (Cortese, Faraone, et al., 2013)	Base populacional (34653; 18-24 anos)	DSM-IV(-TR)	Autorrelatado - IMC \geq 30Kg/m ²		Adultos com TDAH (persistente, remetida ou vitalícia) teve um peso significativamente maior indivíduos sem TDAH (p=0,005, p=0,001 e p=0,001, respectivamente); Quando estratificado nos homens não houve diferença, mas em mulheres IMC significativamente maior (p=0,019) e taxas de obesidade (OR=1,41; IC95% 1,05–1,89) do que mulheres sem TDAH
Alemanha (De Zwaan et al., 2011)	Base populacional (1633; 18-64 anos;	WURS-K e ADHD-SR	Aferido – IMC \geq 30Kg/m ²	Logística multinomial; sexo, idade, escolaridade, situação conjugal; renda e urbanicidade	(RO=2,42; IC95%:1,26-4,65), quando ajustado; ↓ajustado para <i>binge eating</i> (RO=2; p=0,028); ↓ajustado para episódios purgatórios (RO=1,25; IC95%:1,16-4,35); ↓ajustado para depressão/ansiedade (RO=2,28; IC95%:1,17-4,45);
EUA (Fuemmeler et al., 2011)	Coorte National Longitudinal Study of Adolescent Health (11666; média de 28,9 anos; 51%)	Relataram retrospectivamente sintomas de TDAH na infância (5-12 anos) com base no DSM-IV durante o 3º acompanhamento (sintomas)	Aferido – IMC \geq 30Kg/m ² ; CC	Regressão logística multinomial; idade, sexo, raça, escolaridade, uso de álcool, fumo e sintomas depressivos	↑ obesidade entre aqueles com TDAH (RO _{ajustado} :1,63; IC95%:1,11-2,39); Tendência de aumento de obesidade de acordo com o número de sintomas para a o subtipo hiperatividade/impulsivo (p<0,001); ↑ obesidade entre aqueles do subtipo desatento (45%), seguido da categoria hiperativo/impulsivo (44,1%), mas não foi significativo; ↑Média da CC entre TDAH combinado (101,2 cm) (p<0,05); A hipertensão arterial foi maior no grupo de TDAH combinado (17,5%)
EUA (Pagoto et al., 2009)	Base populacional (6735; 18-44 anos)	Versão retrospectiva do DSM-IV para avaliar TDAH infantil e após foram perguntados se o problema persistiu até a vida adulta (Autorrelatado)	Autorrelatado - IMC \geq 30Kg/m ²	Logística multinomial e análise de mediação; idade, sexo, raça/etnia, educação e status de tabagismo	23,7% com TDAH na infantil mas sem sintomas na vida adulta eram obesos (p<0,006); 35,4% eram desatentos, 26,3% eram hiperativos e 38,3% do tipo combinado; ↑obesidade em adultos (RO:1,81; IC95%:1,19-2,57), quando ajustado; e ↓ quando ajustado para transtorno depressivo maior (RO:1,69; IC95%:1,01-2,82), Transtorno de compulsão alimentar pode mediar a associação entre TDAH e obesidade

Quadro 1. Descrição dos estudos transversais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
Canadá (Strimas <i>et al.</i> , 2008)	Não clínica (145 homens; 25-50 anos)	WURS-K para TDAH na infância e escala de Conners para avaliação do TDAH adulto (sintomas)		Equações de modelos estruturais	↑obesidade através dos sintomas de TDAH levando a um comer excessivo
(Davis <i>et al.</i> , 2006)	Universitárias (110 mulheres; 25-46 anos)	WURS-K (sintomas)	Aferido – IMC \geq 30 Kg/m ²	Equações de modelos estruturais	TDAH foi associado a escala de comer emocional e <i>binge eating</i>

Quadro 2. Descrição dos estudos do tipo caso-controle que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
a. Crianças e adolescentes (até 19 anos)					
Malásia (Sha'ari <i>et al.</i> , 2017)	54 casos de uma clínica psiquiátrica infantil/ 54 controles escolares (4-12 anos)	Diagnóstico psiquiátrico de acordo com o DSM-V	Aferido – IMC em score z por idade e por altura; circunferência do braço médio (MUAC) $<P5$ considerado desnutrição	Correlação de Spearman	5,6% dos casos tinham déficit em termos de altura para a idade; 55,6% eram desnutridos - MUAC; Os casos e controles não diferiram em relação ao tratamento em termos de peso ($p=0,704$), altura ($p=0,557$), MUAC ($p=0,579$) e IMC ($p=0,626$)
EUA (Aguirre Castaneda <i>et al.</i> , 2016)	336 casos pertencentes a uma coorte de nascimentos de 1976-1982 em Minnesota/ 665 controles pareado por idade e sexo	Retirados de registros médicos (atender aos critérios de TDAH do DSM-IV; resultados positivos do questionário do TDAH; diagnóstico clínico documentado de TDAH – com ou sem subtipo específico)	Retirados de registros médicos – IMC $>P95$ (2-19 anos) e IMC ≥ 30 (20 anos ou mais); utiliza-se da última coleta após os 20 anos	Regressão de Cox; peso ao nascer e a idade materna no nascimento	↑obesidade entre aqueles com TDAH após os 20 anos em comparação com controles não-TDAH (34,4% vs. 25,1%; $p=0,01$) – apenas para o sexo feminino (41,6% vs. 19,2%); Não houve diferenças nas taxas de obesidade entre pacientes tratados ou não; Os casos que iniciaram o tratamento estimulante anteriormente aos 20 anos apresentaram menor IMC final ($rs=-0,14$, $p=0,05$)
(Gungor <i>et al.</i> , 2016)	362 casos e 390 controles pareados por idade e sexo de um ambulatório de pediatria (5-15 anos)	Dois psiquiatras independentes, através da versão turca do Programa de Distúrbios Afetivos e Esquizofrenia – K-SADS-PL	Aferida – peso para altura ≥ 110 para excesso de peso; IMC $\geq P95$ para obesidade; pregas cutâneas (tricipital e subescapular)	Teste qui-quadrado e exato de fisher	Os casos apresentaram maior percentil para prega tricipital e subescapular em relação aos controles (8,3% vs. 2,1%; 1,9% vs. 0,3%, respectivamente); Não houve diferenças no IMC quanto ao uso de medicamentos ($n=58$);
Alemanha (Wilhelm <i>et al.</i> , 2011)	46 meninos de uma clínica psiquiátrica/ 48 controles voluntários (7-15 anos)	K-SADSPL com base no DSM-IV e FBB_HKS para avaliar os sintomas	Aferido – IMC $\geq P97$	ANOVA e regressão linear múltipla; severidade dos sintomas de atraso	Os casos do subtipo impulsivo tendem a comer acima do nível normal, em geral no inicio da refeição ($p=0,06$); Já os controles, comem em excesso durante toda a refeição

Quadro 2. Descrição dos estudos do tipo caso-controle que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
b. Adultos					
(Van Der Oord <i>et al.</i> , 2017)	Casos de cirurgia bariátrica de um hospital (39 obesos e 25 controles saudáveis) (17-68 anos)	Escala holandesa de avaliação de sintomas adulto – autorrelato	-	MANOVA; ajustado para o impacto da sintomatologia do TDAH	↑média na escala do subtipo hiperativo entre os casos, 7,9; ↑média na escala de TDAH entre os casos com <i>binge eating</i> em relação aos casos sem (18,7% vs. 13,1%) – da mesma maneira para a sintomatologia desatentos (9,7% vs. 5,6%) e hiperativo/ impulsivo (9,0% vs. 5,6%)
(Docet <i>et al.</i> , 2010)	Amostra clínica de um serviço de nutrição (170 obesos e 73 controles) (18-79 anos)	Autorrelato adulto; escala ADHD-SR	Aferido – IMC \geq 30Kg/m ²	Teste qui-quadrado	↑obesidade entre aqueles com TDAH (OR:3,5; p<0,05); ↑TDAH entre aqueles obesos do sexo feminino (24%, p=0,049)

Quadro 3. Descrição dos estudos com amostras clínicas que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
a. Crianças e adolescentes (até 19 anos)					
Racicka <i>et al.</i> , 2015	Clínica psiquiátrica (408 indivíduos com TDAH; 7-18 anos)	Entrevista psiquiátrica aos pais e crianças com base no DSM-IV; KIDDIE-SAOS-TR-PL	Aferido – IMC padronizado por idade e sexo como P>98	Regressão logística; Transtornos comórbidos e doses de medicamentos	↓altura entre aqueles com TDAH comparado a população geral ($t=-3,5$; $p<0,001$); ↑risco de obesidade entre aqueles em tratamento com metilfenidato (OR:0,25; IC95%:0,08-0,80)
Choudhry <i>et al.</i> , 2013	Amostra clínica (284 crianças com TDAH; 6-12 anos)	Avaliação clínica de acordo com DSM-IV	Aferido – IMC \geq P97 como obesidade	ANOVA; NSE, idade dos pais no nascimento da criança e histórico prévio de tratamento com psicoestimulantes	↓probabilidade de uso de medicamentos entre aqueles com TDAH e obesidade (20,3%) em comparação aos indivíduos com sobrepeso (25,0%) e peso normal (36,1%)
China Yang <i>et al.</i> , 2013	Amostra clínica (clínica psicológico) (162 crianças com TDAH; média de 9,2 anos)	Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent and Teacher Rating Scales; Conners; SNAP-IV	Aferido – IMC em score Z \geq P95	Regressão logística; sem ajuste	77,8% eram meninos; entre 7-10 anos (79,7%); 50,6% do subtipo desatento; ↑excesso de peso no subtipo combinado (OR=2,19; $p=0,048$); 89,2% da amostra estavam na fase pré-puberal de desenvolvimento e 35,3% dos obesos, na fase puberal;
Holanda (Fliers <i>et al.</i> , 2013)	Base populacional (372 com tipo combinado de TDAH; 5-17 anos)	Conners, SDQ e SCQ – foi criado um algoritmo com base nas respostas (sintomas)	Aferido - IMC \geq 30 Kg/m ² ou $>$ P95	Regressão linear estratificado por idade e sexo	Os problemas sociais dos pais e <i>oppositional teacher</i> juntos prevem 4% da variação do TDAH ($p<0,001$)
EUA Graziano <i>et al.</i> , 2012	Amostra clínica (hospital) (72 crianças com TDAH; 4,5-18 anos)	Entrevista por psiquiatra ou pediatra DSM-IV	Aferido – IMC em score Z por idade e sexo \geq P85	Regressão logística; Sem ajuste	↑obesidade entre aqueles com baixa FE (OR=2,31; IC95%:1,01-5,26); ↓IMC entre aqueles medicamentos estimulantes para o TDAH ($p<0,05$)
Polônia Hanc <i>et al.</i> , 2012	Clínicas de saúde mental (135 meninos com TDAH e obesos; 10-16 anos)	Entrevista feita por um psiquiatra ou psicólogo utilizando-se do DSM-IV-RT		ANOVA e regressão múltipla	Aqueles com TDAH diferiram para o peso e maior IMC; ↑peso corporal na faixa 6-10 anos ($z=0,31$; $t=2,50$; $p=0,013$); ↑IMC na faixa 11-15 anos ($z=0,42$; $p=0,032$) em relação a referência para essa população

Quadro 3. Descrição dos estudos com amostras clínicas que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e

adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
(Ptacek <i>et al.</i> , 2009)	(104 meninos com TDAH; 4-16 anos)	De acordo com DSM-IV (2 psiquiatras independentes); escala de Conners	Aferido – IMC, CC e dobras cutâneas de acordo com o recomendado para a população	Teste t	TDAH tratado e não tratados difere apenas no percentual de gordura ($t=2,56$; $p<0,012$) e circunferência da coxa ($t=2,18$; $p<0,018$); Sugerem que as mudanças de crescimento no TDAH podem ser mais específicas do transtorno em si do que para o tratamento estimulante
Itália Cortese <i>et al.</i> , 2007	Amostra clínica (70 adolescentes obesos; 10-16 anos;)	Conners e avaliação de um psiquiatra infantil	-	Regressão múltipla	Conners foi correlacionados com a escala de perturbações do sono ($r=0,442$), bem como as pontuações da escala de comportamento infantil – CBCL para ansiedade/depressão ($r=0,368$)
(Hubel <i>et al.</i> , 2006)	Voluntária (60 meninos com TDAH; 8-14 anos)	Avaliação dos pais (FBBHKS) de acordo com o DSM-IV (sintomas)	Aferido – $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$ e bioimpedânci	ANCOVA para a idade	Média de IMC no subtipo combinado foi 18,68; 19,67 no subtipo hiperativo; 3 em cada 4 obeso tinham TDAH
Boston Curtin <i>et al.</i> , 2005	Amostra clínica – registros médicos (140 com TDAH ou autismo; 3-18 anos)	Com base no DSM-IV	Aferido – IMC em score z para o sexo $>P95$	Teste exato de fisher	A prevalência de TDAH e excesso de peso em geral foi maior entre aqueles entre 2-5 anos (21%); A prevalência de excesso de peso foi maior entre aqueles que não estavam tomando medicação para o TDAH no momento do que aqueles que estavam (23% vs. 6%)
Holtkamp <i>et al.</i> , 2004	Amostra clínica (97 meninos com TDAH; 5,5-14,7 anos)	Com base no DSM-IV; DISYPS	IMC em dp $\geq P97$	Teste t	\uparrow IMC do que esperado ($p=0,038$); A média de altura não diferiu entre a população estudada e a de referência ($p=0,67$)
b. Adultos					
Brasil (Nazar <i>et al.</i> , 2014)	Amostra de uma clínica de tratamento para obesidade (132 mulheres)	De acordo com os critérios do DSM-IV	-	ANOVA e regressão linear múltipla; sem ajuste	Aqueles obesos e com TDAH, \uparrow número de comorbidades psiquiátricas (média: 2,7; $p<0,001$) - abuso de substâncias e psicopatologias; \uparrow pontuação na escala de <i>binge eating</i> (média:27,3; dp:); \uparrow média na escala de depressão (25,2; dp:)
Ohio (Dempsey <i>et al.</i> , 2011)	Voluntários (125 adultos obesos; 18 anos ou mais)	ASRS-IV (sintomas)	-	Equações de modelos estruturais	Um relacionamento preditivo unidirecional significativo foi identificado entre o grau de impulsividade, aumento dos sintomas de TDAH, e aumento da alimentação emocional

Quadro 4. Descrição dos estudos longitudinais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
a. TDAH (exposição) → Obesidade (desfecho)					
Espanha (Diez-Suarez et al., 2017)	Prontuários de uma clínica universitária (342 indivíduos com TDAH em tratamento; 6-18 anos; 10 anos; 80,1%)	DSM-IV-TR	Aferido – IMC em score z aferido no <i>baseline</i> e no último acompanhamento	Regressão linear múltipla; sexo e idade	Após 27 meses de tratamento, ↓ peso entre o <i>baseline</i> e no seguimento ($p<0,001$). O mesmo ocorre para o IMC ($p<0,001$), mas não para a altura; Quando estratificado, leve ↓ altura entre crianças (6-12 anos) ($p<0,001$) mas não em adolescentes ($p=0,492$)
(Bowling et al., 2017)	Coorte ECLS-K98 (8250; 1º série (6,7 anos), 3º (9,3 anos), 5º (11,2 anos) e 8º; 49,9%)	Em cada acompanhamento os pais foram perguntados se seu filho já havia recebido um diagnóstico de TDAH; a gravidade dos sintomas foi relatada pelo professor através da lista de verificação de comportamento infantil	Aferido em todos os acompanhamentos – IMC em score z para idade e sexo	Regressão linear múltipla; raça/etnia, NSE, sexo, peso ao nascer e diagnósticos comportamentais de saúde; regressão logística	TDAH não medicado foi negativamente associado ao IMC na 1º até 3º série ($B=-0,43$; IC95%:-0,73 a -0,13) e na 8º serie não influencia o IMC estar medicado ou não; Começar a medicação entre o 3º e 5º ano provocou um aumento de 0,27 (IC95%:0,18-0,35) no score do IMC; ↓ chance de realizar atividade física (<3x na semana) entre aqueles com TDAH medicado no 5º anos ($RO_{ajustado}:1,27$; IC95%:1,02-1,59); ↑ chance de uma alimentação não saudável entre aqueles com TDAH medicado no 5º anos ($RO_{ajustado}:1,41$; IC95%:1,11-1,81) e $RO_{ajustado}:1,52$; IC95%:1,15-2,00 para não medicados
Polônia (Hanc, Slopien, Wolanczyk, Szwed, et al., 2015)	Hospitais psiquiátricos e amostra comunitária (420 meninos; 6-18 anos; acompanhados a cada dois anos – 2,4 e 6 anos de idade foi retirado de registros médicos)	Diagnóstico por psicólogos ou psiquiatras com a escala de Conners e DSM-IV-TR; para a amostra comunitária foi perguntado sobre diagnóstico anterior (média de idade no diagnóstico 8,3 anos; 79% de TDAH do subtipo combinado)	Aferido – IMC em score z para sexo e idade classificado pelo AnthroPlus Software	Test t	Transversal: meninos com TDAH apresentam escores z mais baixo para a altura ($p=0,002$) e maiores scores de IMC ($p=0,002$) do que seus controles; ↑ prevalência de excesso de peso entre aqueles com TDAH do que no grupo controle (23,2% vs. 12,9%; $p=0,01$), mas não para obesidade (5,4% vs. 4,2%; $p=0,59$); Longitudinal: aos 2 anos apresentaram escores Z significativamente menores para o peso (diferença=0,25dp; $t=-1,98$; $p=0,04$) e IMC (diferença=0,28dp; $t=-2,09$; $p=0,04$) e com a idade de 4 anos apresentaram menor peso corporal (diferença=0,28dp; $t=-2,05$; $p=0,04$) do que o grupo controle; ↑ baixo peso entre aqueles com TDAH do que sem aos 6 anos (8,9% vs. 3,2%; $p=0,01$)

Quadro 4. Descrição dos estudos longitudinais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
Pensilvânia (Schwartz et al., 2014)	Registros eletrônicos do Geisinger Health System (163820; 3-18 anos; acompanhamento anual com até 13 pontos no tempo	Baseado no CID-9 ou pelo uso de medicamentos	A idade média do 1º IMC foi aos 8,9(dp=5) anos	Regressão linear e efeito aleatórios; idade	A trajetória média de IMC aumentou com a idade e em geral sempre maior em meninas do que em meninos ($p<0,001$); ↓ IMC na infância naqueles que receberam um diagnóstico e prescrição de estimulantes para TDAH em comparação aos controles (nunca receberam diagnóstico prescrição de estimulantes para TDAH) ($p<0,001$); ↑ IMC após os 10 anos de idade entre aqueles com diagnóstico e prescrição de estimulantes para TDAH em comparação aos controles ($p<0,001$); Aqueles com prescrição de estimulantes mas sem diagnóstico de TDAH apresentaram uma trajetória média de IMC intermediária aos outros grupos, mas menor que nos controles ($p<0,001$)
Finlândia (Khalife et al., 2014)	Coorte NFBC (8106; 7-8 anos; sem uso de medicamentos)	Relatado pelos professores (<i>Rutter B2 scale</i>) aos 8 anos e aos 16 anos, pelos pais (SWAN)	Aos 7-8 anos relatado pelos pais; e aos 16 anos foi aferido $IMC \geq 30$ (4,1% e 3,6%) Aferida a relação cintura-quadril $RCQ > 95$ (5,0%)	Regressão logística; correlação; sexo, IMC no <i>baseline</i> , atividade física, estrutura familiar e escolaridade materna	Sintomas de TDAH previram a obesidade na adolescência; Sintomas de TDAH aos 8 anos foram associados com a obesidade aos 16 anos ($OR:1,91$; $IC95\%:1,10-3,33$) e RCQ ($OR:1,71$; $IC95\%:1,05-2,78$), quando ajustado. Não foi demonstrada a relação ao contrário; Sintomas de TDAH aos 8 anos foi associado a maior inatividade física aos 16 anos ($OR:1,30$; $IC95\%:1,01-1,67$)
(Cortese, Ramos Olazagasti, et al., 2013)	207 meninos com TDAH na infância e 178 controles retirado do acompanhamento dos 18 anos – pareado por idade, classe social e área de residência); acompanhados aos 18,4; 25,0; e 41,2 anos)	Aos 41 anos foi avaliado o TDAH adulto (entrevista clínica estruturada para distúrbios do Eixo I do DSM-IV) e foi perguntado sobre TDAH retrospectivo mesmo para aqueles que não tinham TDAH aos 18 anos	Autorrelatado – $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$	Análises de modelos fixos; nível socioeconômicos e outros transtornos mentais	21,6% obesos e sem TDAH na infância e 41,4% obesos e com TDAH na infância ($p=0,02$); 29,2% daqueles com TDAH nos dois pontos eram obesos e a prevalência foi ainda maior para aqueles com TDAH remissivo (44,8%) ($p=0,03$); ↑IMC entre aqueles com TDAH após o ajuste ($B:2,86$; $IC95\%:1,22-4,50$; $p=0,001$) em relação a não ter TDAH na infância; Os homens com TDAH persistente não diferiram significativamente nas taxas de obesidade de homens sem TDAH infantil (modelo ajustado, $OR:1,38$; $IC95\%:0,47-4,09$; $p=0,66$)

Quadro 4. Descrição dos estudos longitudinais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
Espanha (Dura-Trave et al., 2012)	Amostra clínica – registros médicos (187 casos de TDAH em uso de metilfenidato por pelo menos 48 meses; 8 acompanhamentos – 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 e 48 meses; 69%)	Diagnóstico durante a idade escolar (6-10 anos) – 84,5% (84,5% dos casos com subtipo combinado (maior em meninos, 89,9%); 15,5% subtipo desatento)	Registros médicos – aferido em cada acompanhamento em score z para idade e sexo	Teste t; correlação	↑ peso e altura progressivamente, apesar do valor médio do peso nesses pacientes ser menor do que o peso médio esperado para a idade em 0,697 kg no estado basal indicando déficit de peso e assim permanecem até os 36 meses; ↓ altura do que a altura média esperada para a idade em 0,42 cm (déficit de altura) no diagnóstico, com diferenças apenas aos 24, 30 e 36 meses
(Dubnov-Raz et al., 2011)	Registros médicos (275 crianças com TDAH e 51 saudáveis; 6-16 anos; 17 meses; 72,7%)	DSM-IV-RT; entrevista com pais e professores	Aferido – IMC \geq P95 (escore z \geq 1,64) como obesidade (8,3%)	Teste exato de fisher e Wilcoxon signed rank test	A prevalência de obesidade não diferiu entre os grupos de tratamento ($p=0,58$); Não foi encontrado diferenças entre altura, peso e IMC em score z entre o baseline e 17 meses após o tratamento com metilfenidato ($p=0,24$; $p=0,62$ e $p=0,22$, respectivamente)
(Mustillo et al., 2003)	Amostra de 3 coortes (991; 9-16 anos; acompanhamento anual durante 8 anos)	Entrevista CAPA para identificar os sintomas e diagnóstico segundo o DSM-IV	Aferido – IMC padronizado por peso e altura P \geq 95	MLG	A obesidade foi 3 a 4x mais comum do que o esperado para a população; Não houve diferença no IMC entre aqueles com TDAH ($p=0,76$)
b. Obesidade (exposição) → TDAH (desfecho)					
Espanha (Perez-Bonaventura et al., 2015)	Pré-escolares e seus pais (611; acompanhamento dos 3 aos 5 ano)	SDQ; entrevista diagnóstico do DSM-IV aplicada aos pais	Aferido - retirado de registros médicos Aos 3 anos 7,2% tinham excesso de peso, 8,2% aos 4 e 8,7% aos 5 anos)	Régressão logística	Transversal: aos 4 anos o excesso de peso foi associado com o TDAH (OR:2,68; IC95%:1,02-7,02) e ainda o IMC em score z contínuo foi associado com hiperatividade (média de diferença: 0,151; IC95%:0,026-0,275); Longitudinal: o excesso de peso aos 3 anos prediz maiores pontuações de hiperatividade e TDAH aos 4 anos (OR:1,20; IC95%:1,06-1,36)

Quadro 4. Descrição dos estudos longitudinais que investigaram a associação entre TDAH e obesidade em crianças/adolescentes (até 19 anos) e adultos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano, país	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
c. Bidirecional					
Holanda (Bowling <i>et al.</i> , 2018)	Pré-escolares e escolares (3903; acompanhados aos 18 meses; 3,6 e 9 anos)	CBCL respondido pelos pais e/ou crianças	IMC aferido padronizado por idade e sexo; % de massa magra e gorda aos 6 e 9 anos pelo DEXA	cross-lagged structural equation models; renda familiar, raça, IMC materno, estado civil, paridade, amamentação, tabagismo, sexo, peso da criança, peso ao nascer, IG, consumo de bebidas açucaradas, superalimentação emocional	A presença de TDAH aos 6 anos prediz o aumento de 0,22Kg de massa gorda ao 9 anos; A massa gorda não prediz sintomas de TDAH em qualquer idade.

Quadro 5. Descrição dos estudos genéticos que investigaram a associação entre TDAH e obesidade incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Marcadores investigados	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
(Du Rietz <i>et al.</i> , 2017)	135.726 adultos do UKBiobank		Escore poligênico de TDAH com base no PGC	IMC aferido		Risco poligênico de TDAH: IMC ($R^2=0,45\%$; $p=5\times 10^{-12}$); Neuroticismo ($R^2=0,09\%$; $p=1\times 10^{-12}$); Depressão ($R^2=0,11\%$; $p=2\times 10^{-13}$); Ansiedade ($R^2=0,06\%$; $p=3\times 10^{-4}$); Ingestão de álcool ($R^2=0,09\%$; $p=8\times 10^{-29}$); Tabagismo ($R^2=0,33\%$; $p=4\times 10^{-21}$); Dependência de álcool ($R^2=0,21\%$; $p=5\times 10^{-6}$); Raciocínio verbal preditivo ($R^2=0,38\%$; $p=5\times 10^{-36}$); O score de TDAH prediz o IMC ($r^2=0,45\%$, $PT=0,44$) e ainda o IMC aumenta conforme o aumento da carga poligênica do TDAH
(Chen <i>et al.</i> , 2016)	RELATO DE CASO (menina, 18 anos, baixa estatura, obesa, TDAH atraso no desenvolvimento (psicomotor e fala), dislexia e retardo mental				Análise periférica do sangue para detectar o cariótipo; Análises de hibridização (FISH) realizadas para determinar a origem e o mosaicismo do SSMC	A análise genética detectou um cariótipo 47,XX, +mar[22]/46,XX[18]; A análise comparativa da hibridação genômica do sangue revelou resultado de arr 8p11.22q11.21 (39,136,065-49,725,726) x 2,80 (razão Log ² = 0,49), consistente com o mosaicismo de 70%, envolvendo 33 genes OMIM incluindo GOLGA7, AGPAT6, NKX6-3, KAT6A e FNTA; O mosaicismo sSMC (::p11.22/q11.21::) pode estar associado a obesidade, deficiência intelectual e TDAH
(Patte <i>et al.</i> , 2016)	Voluntários (421; 24-50 anos)	WURS-K para TDAH na infância e escala de Conners para avaliação do TDAH adulto	Gene DRD4; Os genótipos CC e TC receberam uma pontuação de 1, e o genótipo TT foi codificado 0/ A variável DRD4 foi classificada por 1 ou 0, de acordo com para a presença ou ausência do alelo 7R, respectivamente	IMC aferido		Efeito indireto significativo ($p<0,001$), indicando que os sintomas de TDAH no ↑IMC ocorre em parte pelo comer compulsivo; Quando o modelo foi testado com o marcador ANKK1 Taq1A sozinho, os índices de ajuste se assemelharam ($\chi^2:45.338$); O efeito do ANKK1 Taq1A em excesso foi significativo (estimativa padronizada:0,108, $p=0,022$); DRD2 não foi associada ($p=0,62$)

Quadro 4. Descrição dos estudos genéticos que investigaram a associação entre TDAH e obesidade incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Marcadores investigados	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
(Hanc <i>et al.</i> , 2016)	Clínica psiquiátrica (109 meninos com TDAH; 7-17anos)	Diagnóstico por 2 psiquiatras independentes de acordo com o DSM-IV; DuPaul e Conners	14 polimorfismo de 8 genes: DRD2 (rs1799732); DRD3 (rs6280); DRD4 (rs1800955, rs1800443 e 48 VNTR); DAT (rs27072, rs463379 e VNTR3'-UTR); COMT (rs4680); BDNF (rs6265); 5HT2A (rs7288723); SNAP25 (rs363039, rs363043 e rs363050)	Aferida – IMC padronizado de acordo com a idade e sexo (3,6%)	ANOVA; Kruskal-Wallis teste; Mann-Whitney U	Excesso de peso associado ao polimorfismo: rs1800955 (DRD4); rs363039 e rs363043 (SNAP25); rs17288723 (5HT2A); ↓ função executiva relacionada ao rs1800443 (alelo G: p=0,02, genótipo GT: p=0,02) e rs1800955 (genótipo TT: p=0,02) e rs463379 (DRD4 e DAT) (alelo C: p=0,02, genótipos GC e CC: p=0,01); ↓ risco de excesso de peso associada aos genótipos CT e TT do polimorfismo rs1800955 (DRD4) em relação ao genótipo CC (RO:0,28; p=0,03); ↓ risco de excesso de peso em relação ao genótipo GA e AA polimorfismo rs363039 (SNAP25) do que GG (RO:0,39; p=0,4); ↑ risco de excesso de peso em relação ao genótipo TT do polimorfismo rs363043 (SNAP25) do que TC e CC (RO:4,38; p=0,02)
(Albayrak <i>et al.</i> , 2013)	496 indivíduos de clínicas psiquiátricas e 1300 controles de ascendência alemã (6-18 anos)	Diagnóstico de acordo com o DSM-IV-TR	32 SNPs de IMC associados ao TDAH; Apenas 11 dos 32SNPs do IMC foram diretamente genotipados (imputação usando MACH e o Projeto 1000 Genomes – média do score de qualidade de imputação: 0,97)		Regressão logística	↑ risco para o TDAH para o alelo G no SNP rs206936 de obesidade (RO:1,39; p:3,4-10,4) – geneNUDT3; 8 SNPs confirmam a direção obesidade → TDAH (p=0,01); 1 SNP (rs6497416 - gene GPRC5B) foi associado ao alelo de risco para o TDAH (p=0,02); 5 SNPs foram associados ao TDAH com valores não corrigidos – NUDT3, GNPDA2, RBJ; MAP2K5 foi associado a desatenção, GPRC5B ao TDAH combinado e CADM2 a impulsividade/ hiperatividade
(Choudhry <i>et al.</i> , 2013)	Amostra clínica (380 núcleos familiares contendo uma criança ou mais com TDAH; 6-12 anos)	DSM-IV-TR; entrevista por um psiquiatra; DISC-IV	Tag SNP (rs8050136, alelo de risco A) no gene FTO e sua associação com TDAH foi testada (AA=13,4%, AC=48,7% e CC=38,0%)	Aferido – IMC≥30kg/m ²	Teste de desequilíbrio de transmissão	Um SNP do FTO foi marginalmente associado ao diagnóstico de TDAH (p=0,05); O alelo A (associado à obesidade em outros estudos) foi transmitido dos pais para as crianças; No entanto, o alelo A não foi associado ao score de IMC

Quadro 4. Descrição dos estudos genéticos que investigaram a associação entre TDAH e obesidade incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano	Amostra (n, idade)	Instrumento TDAH	Marcadores investigados	Avaliação do estado nutricional	Medida de associação e variáveis de ajuste	Outras associações
(Shinawi <i>et al.</i> , 2011)	RELATO DE CASO (meninos): 1) TDAH combinado medicado; 2 e 3) autista e transtorno bipolar; 4) TDAH medicado (deleção 11p14.1)		1 e 4) DNA estudado por análise cromossômica de microarray e seus respectivos pais foram obtidos e linfócitos de sangue total foram cultivados após estimulação com fitohemaglutinina; 2 e 3) Recrutados através do South Carolina Autism Project e suas amostras de DNA isoladas a partir de linhagens celulares linfoblas	1) aos 6 anos - peso e altura P97 2) peso e altura P97 3) altura no P95 e peso>P97 4) ao5 4,5 anos - IMC>P97		1) perda no número de cópias em 11p14.1p14.3; 2) perda de todas as sondas que cobre o gene BDNF; 4) perda no número de copias em 11p14.2p13; → os dados mostram que o TDAH, autismo, atraso no desenvolvimento e obesidade são altamente associado à deleção envolvendo 11p14.1 e fornecendo suporte adicional para um papel significativo do BDNF na obesidade e problemas neurocomportamentais
(Agranat-Meged <i>et al.</i> , 2008)	RELATO DE CASO DE UMA FAMÍLIA	K-SADS-PL, Conners e DSM-IV checklist	29 indivíduos transportadores de uma mutação MC4R(C271R) – homozigotos	Aferido – IMC para idade P>97	Os indivíduos foram genotipados para a mutação e foram submetidos a avaliações extensas na busca de características fenotípicas	Tendência importante entre a prevalência de TDAH e o número de MC4R (C271R) ($p=0,0267$); Os seis obesos foram considerados homozigotos para a mutação (5-14 anos; 4 meninos e 2 meninas) - IMC>P97; 18 indivíduos heterozigotos para a mutação (7 meses-40 anos; 11 homens e 7 mulheres)
(Friedel <i>et al.</i> , 2005)	Escolar (183 obesos; 187 baixo peso; 118 com anorexia nervosa, 80 com bulimia nervosa, 88 com TDAH e 96 controles)	Diagnóstico de acordo com o DSM-IV	Foi realizada uma tela de mutação (SSCP e DHPLC) da região traduzida de BDNF entre aqueles obesos e aqueles com baixo peso/ foi genetipado dois polimorfismos comuns (rs6265: p.V66M; c. 46C>T) nos pacientes com anorexia nervosa, bulimia nervosa, TDAH e nos controles	Aferido – IMC>P99 considerados obesos	Tendência de Cochran-Armitage; Teste qui-quadrado; Não foi feita correção para múltiplos testes	3 variantes raras (c.5C>T; c.273G>A; c.*137A>G) e uma mutação <i>missense</i> p.V66M foram identificadas; Entre obesos e com baixo peso: (a) a variante silenciosa c.273G> A no codon 91 da região que codifica a proproteína foi descoberta por DHPLC (um menino obeso foi heterozigoto - 16,2 anos e IMC 50,4) (b) a variante c.5C> T (rs8192466) foi detectada em um menino obeso - 11,1 anos e IMC de 40,4) (c) um dos controles baixo peso (24,1 anos, IMC de 19,7) foi heterozigoto para uma nova variante 30UTR variant c.*137A>G

REFERÊNCIAS

- ABECASIS, G. R. et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, v. 491, n. 7422, p. 56-65, Nov 1 2012. ISSN 1476-4687 (Electronic).
- AFSHIN, A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, v. 377, n. 1, p. 13-27, Jul 6 2017. ISSN 1533-4406 (Electronic).
- AGNEW-BLAIS, J. C. et al. Persistence, Remission and Emergence of ADHD in Young Adulthood: Results from a Longitudinal, Prospective Population-Based Cohort. *JAMA Psychiatry*, v. 73, n. 7, p. 713-720, 2016. ISSN 2168-622X2168-6238.
- AGRANAT-MEGED, A. et al. Attention deficit hyperactivity disorder in obese melanocortin-4-receptor (MC4R) deficient subjects: a newly described expression of MC4R deficiency. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, v. 147B, n. 8, p. 1547-53, Dec 05 2008. ISSN 1552-485X (Electronic).
- AGRANAT-MEGED, A. N. et al. Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. *Int J Eat Disord*, v. 37, n. 4, p. 357-9, May 2005. ISSN 0276-3478 (Print).
- ALBAYRAK, O. et al. Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, v. 162B, n. 4, p. 295-305, Jun 2013. ISSN 1552-485X (Electronic).
- ALEXANDER, D. H.; NOVEMBRE, J.; LANGE, K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res*, v. 19, n. 9, p. 1655-64, Sep 2009. ISSN 1549-5469 (Electronic).
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC; 2013.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, p. 106-115, 2000. ISSN 1516-4446.
- ANDERSEN, C. H. et al. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, v. 27, n. 2, p. 139-148, Feb 2018. ISSN 1435-165X (Electronic).
- ANSELMI, L. et al. Early determinants of attention and hyperactivity problems in adolescents: the 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cad Saude Publica*, v. 26, n. 10, p. 1954-62, Oct 2010. ISSN 1678-4464 (Electronic).
- ARCOS-BURGOS, M. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J*

Hum Genet, v. 75, n. 6, p. 998-1014, Dec 2004. ISSN 0002-9297 (Print).

ARNOLD, L. E.; HURT, E.; LOFTHOUSE, N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: dietary and nutritional treatments. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 22, n. 3, p. 381-402, v, Jul 2013. ISSN 1558-0490 (Electronic).

ARNSTEN, A. F. Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "representational knowledge": a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. **Cereb Cortex**, v. 17 Suppl 1, p. i6-15, Sep 2007. ISSN 1047-3211 (Print).

ARNSTEN, A. F.; PLISZKA, S. R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 99, n. 2, p. 211-6, Aug 2011. ISSN 1873-5177 (Electronic).

AVELLA-GARCIA, C. B. et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. **Int J Epidemiol**, v. 45, n. 6, p. 1987-1996, Dec 1 2016. ISSN 1464-3685 (Electronic).

BERRIDGE, C. W. et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 1111-20, Nov 15 2006. ISSN 0006-3223 (Print).

BIEDERMAN, J. et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 343-51, Mar 1996. ISSN 0890-8567 (Print).

BIEDERMAN, J.; FARAONE, S. V. Attention-deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, v. 366, n. 9481, p. 237-48, Jul 16-22 2005. ISSN 1474-547X (Electronic).

BIEDERMAN, J. et al. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. **Biol Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 692-700, Apr 1 2004. ISSN 0006-3223 (Print).

BIEDERMAN, J. et al. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. **J Clin Psychiatry**, v. 67, n. 4, p. 524-40, Apr 2006. ISSN 0160-6689 (Print).

BLOCH, B.; BERNARD, V.; DUMARTIN, B. "In vivo" intraneuronal trafficking of G protein coupled receptors in the striatum: regulation by dopaminergic and cholinergic environment. **Biol Cell**, v. 95, n. 7, p. 477-88, Oct 2003. ISSN 0248-4900 (Print).

BLUM, K. et al. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. **Pharmacogenetics**, v. 5, n. 3, p. 121-41, Jun 1995. ISSN 0960-314X (Print).

BOWLING, A. et al. ADHD medication, dietary patterns, physical activity, and BMI in children: A longitudinal analysis of the ECLS-K study. **Obesity**, United Kingdom, v. 25, n. 10, p. 1802-1808, 2017. ISSN 1930-739X(Electronic),1930-7381(Print).

BOWLING, A. B. et al. ADHD symptoms and body composition changes in childhood: a longitudinal study evaluating directionality of associations. **Pediatr Obes**, Jun 4 2018. ISSN 2047-6310 (Electronic).

BOWTON, E. et al. Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder. **J Neurosci**, v. 30, n. 17, p. 6048-57, Apr 28 2010. ISSN 1529-2401 (Electronic).

BURGESS, S.; THOMPSON, S. G. Use of allele scores as instrumental variables for Mendelian randomization. **Int J Epidemiol**, v. 42, n. 4, p. 1134-44, Aug 2013. ISSN 1464-3685 (Electronic).

CASTELLS, X. et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. **CNS Drugs**, v. 25, n. 2, p. 157-69, Feb 2011. ISSN 1179-1934 (Electronic).

CAYE, A. et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 25, n. 11, p. 1151-1159, Nov 2016. ISSN 1435-165X (Electronic).

CHEN, C. P. et al. Molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 8 or r(8)(::p11.22-->q11.21::) in an 18-year-old female with short stature, obesity, attention deficit hyperactivity disorder, and intellectual disability. **Taiwan J Obstet Gynecol**, v. 55, n. 6, p. 856-860, Dec 2016. ISSN 1875-6263 (Electronic).

CHERKASOVA, M. V.; HECHTMAN, L. Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. **Can J Psychiatry**, v. 54, n. 10, p. 651-64, Oct 2009. ISSN 1497-0015 (Electronic).

CHILDRESS, A. C.; BERRY, S. A. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. **Drugs**, v. 72, n. 3, p. 309-25, Feb 12 2012. ISSN 1179-1950 (Electronic).

CHOUDHRY, Z. et al. Body weight and ADHD: examining the role of self-regulation. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e55351, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic).

CHOUDHRY, Z. et al. Association between obesity-related gene FTO and ADHD. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 12, p. E738-44, Dec 2013. ISSN 1930-739X (Electronic).

COGHILL, D.; BANASCHEWSKI, T. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Rev Neurother**, v. 9, n. 10, p. 1547-65, Oct 2009. ISSN 1744-8360 (Electronic).

COMINGS, D. E.; BLUM, K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. **Prog Brain Res**, v. 126, p. 325-41, 2000. ISSN 0079-6123 (Print).

COOK, B. G.; LI, D.; HEINRICH, K. M. Obesity, Physical Activity, and Sedentary Behavior of Youth With Learning Disabilities and ADHD. **J Learn Disabil**, v. 48, n. 6, p. 563-76, Nov-Dec 2015. ISSN 1538-4780 (Electronic).

CORTESE, S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 16, n. 5, p. 422-33, Sep 2012. ISSN 1532-2130 (Electronic).

CORTESE, S. et al. Parent reports of sleep/alertness problems and ADHD symptoms in a sample of obese adolescents. **J Psychosom Res**, v. 63, n. 6, p. 587-90, Dec 2007. ISSN 0022-3999 (Print).

CORTESE, S. et al. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Am J Psychiatry**, v. 173, n. 1, p. 34-43, Jan 2016. ISSN 1535-7228 (Electronic).

CORTESE, S. et al. Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. **Pediatrics**, v. 131, n. 6, p. e1731-8, Jun 2013. ISSN 1098-4275 (Electronic).

CORTESE, S.; TESSARI, L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity: Update 2016. **Curr Psychiatry Rep**, v. 19, n. 1, p. 4, Jan 2017. ISSN 1535-1645 (Electronic).

CORTESE, S.; VINCENZI, B. Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 9, p. 199-218, 2012. ISSN 1866-3370 (Print).

CURTIN, C. et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. **BMC Pediatr**, London, v. 5, p. 48-48, 2005. ISSN 1471-2431.

DAS, S. et al. Next-generation genotype imputation service and methods. **Nat Genet**, v. 48, n. 10, p. 1284-1287, Oct 2016. ISSN 1546-1718 (Electronic).

DAVIS, C. et al. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach. **Eat Behav**, v. 7, n. 3, p. 266-74, Aug 2006. ISSN 1471-0153 (Print).

DE AZEVEDO MARQUES, J. M.; ZUARDI, A. W. Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 303-10, Jul-Aug 2008. ISSN 0163-8343 (Print).

DE ZWAAN, M. et al. Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample. **Obes Facts**, v. 4, n. 3, p. 204-11, 2011. ISSN 1662-4033 (Electronic).

DEL-PONTE, B. et al. Caffeine consumption during pregnancy and ADHD at the age of 11 years: a birth cohort study. **BMJ Open**, v. 6, n. 12, p. e012749, Dec 5 2016. ISSN 2044-6055 (Electronic).

DEMONTIS, D. et al. Discovery Of The First Genome-Wide Significant Risk Loci For ADHD. **bioRxiv**, 2017. Disponível em: <<http://biorxiv.org/content/early/2017/06/03/145581.abstract>>.

DIEZ-SUAREZ, A. et al. Weight, Height, and Body Mass Index in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 27, n. 8, p. 723-730, Oct 2017. ISSN 1557-8992 (Electronic).

DOCET, M. F. et al. Attention deficit hyperactivity disorder increases the risk of having abnormal eating behaviours in obese adults. **Eating and Weight Disorders**, Italy, v. 17, n. 2, p. e132-e136, 2012. ISSN 1590-1262(Electronic),1124-4909(Print).

DU RIETZ, E. et al. Association of Polygenic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Co-occurring Traits and Disorders. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, 2017/12/14/ 2017. ISSN 2451-9022. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451902217302318>>.

DUDBRIDGE, F. Likelihood-based association analysis for nuclear families and unrelated subjects with missing genotype data. **Hum Hered**, v. 66, n. 2, p. 87-98, 2008. ISSN 1423-0062 (Electronic).

EBENEGGER, V. et al. Relationship of hyperactivity/inattention with adiposity and lifestyle characteristics in preschool children. **J Child Neurol**, v. 27, n. 7, p. 852-8, Jul 2012. ISSN 1708-8283 (Electronic).

ELLIS, K. J. Human body composition: in vivo methods. **Physiol Rev**, v. 80, n. 2, p. 649-80, Apr 2000. ISSN 0031-9333 (Print).

EUESDEN, J.; LEWIS, C. M.; O'REILLY, P. F. PRSice: Polygenic Risk Score software. **Bioinformatics**, v. 31, n. 9, p. 1466-8, May 1 2015. ISSN 1367-4811 (Electronic).

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J. Nature, Nurture, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Developmental Review**, v. 20, n. 4, p. 568-581, 2000/12/01/ 2000. ISSN 0273-2297. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027322970090515X>>.

FARAONE, S. V. et al. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial

features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 37, n. 2, p. 185-93, Feb 1998. ISSN 0890-8567 (Print).

FARAONE, S. V.; MICK, E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatr Clin North Am**, v. 33, n. 1, p. 159-80, Mar 2010. ISSN 1558-3147 (Electronic).

FARAONE, S. V. et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1313-23, Jun 1 2005. ISSN 0006-3223 (Print).

FARAONE, S. V. et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? **World Psychiatry**, v. 2, n. 2, p. 104-13, Jun 2003. ISSN 1723-8617 (Print).

FLEITLICH-BILYK, B.; GOODMAN, R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 43, n. 6, p. 727-34, Jun 2004. ISSN 0890-8567 (Print).

FRANCISCHI, R. P. P. D. et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v. 13, p. 17-28, 2000. ISSN 1415-5273.

FRANKE, B. et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. **Mol Psychiatry**, v. 17, n. 10, p. 960-87, Oct 2012. ISSN 1476-5578 (Electronic).

FRIEDEL, S. et al. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 132B, n. 1, p. 96-9, Jan 05 2005. ISSN 1552-4841 (Print).

GIEDD, J. N.; RAPOPORT, J. L. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? **Neuron**, v. 67, n. 5, p. 728-34, Sep 9 2010. ISSN 1097-4199 (Electronic).

GONCALVES, H. et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. **Int J Epidemiol**, v. 43, n. 4, p. 1082-8, Aug 2014. ISSN 1464-3685 (Electronic).

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. International Journal of Epidemiology, p. dyx249-dyx249, 2017. ISSN 0300-5771.

GOODARZI, M. O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 6, n. 3, p. 223-236, Mar 2018. ISSN 2213-8595 (Electronic).

GOULARDINS, J. B. et al. The relationship between motor skills, ADHD symptoms, and childhood body weight. **Res Dev Disabil**, v. 55, p. 279-86, Aug 2016. ISSN 1873-3379 (Electronic).

GRAZIANO, P. A. et al. Co-occurring weight problems among children with attention deficit/hyperactivity disorder: The role of executive functioning. **International Journal of Obesity**, United Kingdom, v. 36, n. 4, p. 567-572, 2012. ISSN 1476-5497(Electronic),0307-0565(Print).

GRIMM, O.; KITTEL-SCHNEIDER, S.; REIF, A. Recent developments in the genetics of ADHD. **Psychiatry Clin Neurosci**, May 2 2018. ISSN 1440-1819 (Electronic).

GUNGOR, S. et al. Malnutrition and Obesity in Children With ADHD. **J Atten Disord**, v. 20, n. 8, p. 647-52, Aug 2016. ISSN 1557-1246 (Electronic).

GUNSTAD, J. et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults. **Neuropsychobiology**, v. 53, n. 3, p. 153-6, 2006. ISSN 0302-282X (Print).

HAAVIK, J. et al. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Rev Neurother**, v. 10, n. 10, p. 1569-80, Oct 2010. ISSN 1744-8360 (Electronic).

HANC, T. et al. Overweight in Boys With ADHD Is Related to Candidate Genes and Not to Deficits in Cognitive Functions. **J Atten Disord**, Nov 03 2016. ISSN 1557-1246 (Electronic).

HANC, T. et al. ADHD and overweight in boys: cross-sectional study with birth weight as a controlled factor. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 41-53, Jan 2015. ISSN 1435-165X (Electronic).

HINNEY, A. et al. Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 156B, n. 8, p. 888-97, Dec 2011. ISSN 1552-485X (Electronic).

HOLTKAMP, K. et al. Overweight and obesity in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **International Journal of Obesity**, United Kingdom, v. 28, n. 5, p. 685-689, 2004. ISSN 1476-5497(Electronic),0307-0565(Print).

HORTA, B. L. et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **Int J Epidemiol**, v. 44, n. 2, p. 441, 441a-441e, Apr 2015. ISSN 1464-3685 (Electronic).

IVANOV, I. et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 4, p. 397-408, Apr 2010. ISSN 1535-7228 (Electronic).

JIA, T. et al. Neural basis of reward anticipation and its genetic determinants.

Proc Natl Acad Sci U S A, v. 113, n. 14, p. 3879-84, Apr 5 2016. ISSN 1091-6490 (Electronic).

KATZMAN, M. A. et al. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 302, Aug 22 2017. ISSN 1471-244X (Electronic).

KESNER, R. P.; CHURCHWELL, J. C. An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. **Neurobiol Learn Mem**, v. 96, n. 3, p. 417-31, Oct 2011. ISSN 1095-9564 (Electronic).

KESSLER, R. C. et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. **Psychol Med**, v. 35, n. 2, p. 245-56, Feb 2005. ISSN 0033-2917 (Print).

KHALIFE, N. et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 53, n. 4, p. 425-36, Apr 2014. ISSN 1527-5418 (Electronic).

KIM, J. et al. Health behaviors and obesity among US children with attention deficit hyperactivity disorder by gender and medication use. **Preventive Medicine: An International Journal Devoted to Practice and Theory**, Netherlands, v. 52, n. 3-4, p. 218-222, 2011. ISSN 0091-7435(Print).

KLEIN, R. G. et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. **Arch Gen Psychiatry**, v. 69, n. 12, p. 1295-303, Dec 2012. ISSN 1538-3636 (Electronic).

KOESTERS, M. et al. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. **J Psychopharmacol**, v. 23, n. 7, p. 733-44, Sep 2009. ISSN 0269-8811 (Print).

KOSHY, G.; DELPISHEH, A.; BRABIN, B. J. Childhood obesity and parental smoking as risk factors for childhood ADHD in Liverpool children. **Atten Defic Hyperact Disord**, v. 3, n. 1, p. 21-8, Mar 2011. ISSN 1866-6647 (Electronic).

KUMMER, A. et al. [Frequency of overweight and obesity in children and adolescents with autism and attention deficit/hyperactivity disorder]. **Rev Paul Pediatr**, Oct 9 2015. ISSN 1984-0462 (Electronic).

LAM, L. T.; YANG, L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. **Int J Obes (Lond)**, v. 31, n. 4, p. 584-90, Apr 2007. ISSN 0307-0565 (Print).

LASKY-SU, J. et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 147B, n. 8, p. 1345-54, Dec 5 2008. ISSN 1552-485X (Electronic).

LENARD, N. R.; BERTHOUD, H. R. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16 Suppl 3, p. S11-22, Dec 2008. ISSN 1930-7381 (Print).

LESCH, K. P. et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 115, n. 11, p. 1573-85, Nov 2008. ISSN 0300-9564 (Print).

LEVITAN, R. D. et al. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 179-86, Jan 2004. ISSN 0893-133X (Print).

LEVY, L. D.; FLEMING, J. P.; KLAR, D. Treatment of refractory obesity in severely obese adults following management of newly diagnosed attention deficit hyperactivity disorder. **Int J Obes (Lond)**, v. 33, n. 3, p. 326-34, Mar 2009. ISSN 1476-5497 (Electronic).

LI, D. et al. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Hum Mol Genet**, v. 15, n. 14, p. 2276-84, Jul 15 2006. ISSN 0964-6906 (Print).

LOCKE, A. E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197-206, Feb 12 2015. ISSN 1476-4687 (Electronic).

LOURENÇO, B. H. et al. Binge eating symptoms, diet composition and metabolic characteristics of obese children and adolescents. **Appetite**, v. 50, n. 2, p. 223-230, 2008/03/01/ 2008. ISSN 0195-6663. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019566630700325X> >.

MAES, H. H.; NEALE, M. C.; EAVES, L. J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. **Behav Genet**, v. 27, n. 4, p. 325-51, Jul 1997. ISSN 0001-8244 (Print).

MARCHINI, J.; HOWIE, B. Genotype imputation for genome-wide association studies. **Nat Rev Genet**, v. 11, n. 7, p. 499-511, Jul 2010. ISSN 1471-0064 (Electronic).

MARI, J. J.; WILLIAMS, P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. **Br J Psychiatry**, v. 148, p. 23-6, Jan 1986. ISSN 0007-1250 (Print).

MCWILLIAMS, L.; SAYAL, K.; GLAZEBROOK, C. Inattention and hyperactivity in children at risk of obesity: a community cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 3, n. 5, May 28 2013. ISSN 2044-6055 (Electronic).

MICK, E. et al. Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 898-905 e3, Sep 2010. ISSN 1527-5418 (Electronic).

MILL, J.; PETRONIS, A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 1020-30, Oct 2008. ISSN 1469-7610 (Electronic).

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v. 16, n. 3, p. 1215, 1988. ISSN 0305-10481362-4962.

MILLICHAP, J. G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, v. 121, n. 2, p. e358-65, Feb 2008. ISSN 1098-4275 (Electronic).

MURPHY, K. R.; BARKLEY, R. A.; BUSH, T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. **J Nerv Ment Dis**, v. 190, n. 3, p. 147-57, Mar 2002. ISSN 0022-3018 (Print).

NAKAO, T. et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. **Am J Psychiatry**, v. 168, n. 11, p. 1154-63, Nov 2011. ISSN 1535-7228 (Electronic).

NAZAR, B. P. et al. Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder on binge eating behaviors and psychiatric comorbidity profile of obese women. **Compr Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 572-8, Apr 2014. ISSN 1532-8384 (Electronic).

NEALE, B. M. et al. Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 906-20, Sep 2010. ISSN 1527-5418 (Electronic).

NEALE, B. M. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 884-97, Sep 2010. ISSN 1527-5418 (Electronic).

NOBLE, E. E. et al. The lighter side of BDNF. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 300, n. 5, p. R1053-69, May 2011. ISSN 1522-1490 (Electronic).

OGDIE, M. N. et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Fine Mapping Supports Linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. **Am J Hum Genet**, v. 75, n. 4, p. 661-668, 2004. ISSN 0002-92971537-6605.

OGDIE, M. N. et al. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. **Am J Hum Genet**, v. 72, n. 5, p. 1268-79, May 2003. ISSN 0002-9297 (Print).

PAGOTO, S. L. et al. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. **Obesity (Silver Spring)**, v. 17, n. 3, p. 539-44, Mar 2009. ISSN 1930-7381 (Print).

PATTE, K. A. et al. A Behavioral Genetic Model of the Mechanisms Underlying the Link Between Obesity and Symptoms of ADHD. **J Atten Disord**, Jan 21 2016. ISSN 1557-1246 (Electronic).

PAULI-POTT, U. et al. On the link between attention deficit/hyperactivity disorder and obesity: do comorbid oppositional defiant and conduct disorder matter? **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 23, n. 7, p. 531-7, Jul 2014. ISSN 1435-165X (Electronic).

PAULI-POTT, U. et al. Psychosocial risk factors underlie the link between attention deficit hyperactivity symptoms and overweight at school entry. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 67-73, Jan 2017. ISSN 1435-165X (Electronic).

PENNINGTON, B. F. et al. Gene X environment interactions in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Dev Psychol**, v. 45, n. 1, p. 77-89, Jan 2009. ISSN 0012-1649 (Print).

PEREZ-BONAVENTURA, I.; GRANERO, R.; EZPELETA, L. The relationship between weight status and emotional and behavioral problems in Spanish preschool children. **J Pediatr Psychol**, v. 40, n. 4, p. 455-63, May 2015. ISSN 1465-735X (Electronic).

PINHEIRO, A. R. D. O.; FREITAS, S. F. T. D.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. An epidemiological approach to obesity. **Revista de Nutrição**, p. 523-533, 2004-12 2004.

PLESSEN, K. J. et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 795-807, Jul 2006. ISSN 0003-990X (Print).

POLANCZYK, G. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 6, p. 942-8, Jun 2007. ISSN 0002-953X (Print).

POLANCZYK, G. V. et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. **Int J Epidemiol**, v. 43, n. 2, p. 434-42, Apr 2014. ISSN 1464-3685 (Electronic).

POPKIN, B. M. et al. The nutrition transition in China: a cross-sectional analysis. **Eur J Clin Nutr**, v. 47, n. 5, p. 333-46, May 1993. ISSN 0954-3007 (Print).

POULTON, A.; COWELL, C. T. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. **J Paediatr Child Health**, v. 39, n. 3, p. 180-5, Apr 2003. ISSN 1034-4810 (Print).

PTACEK, R. et al. ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. **Med Sci Monit**, v. 15, n. 12, p. CR595-9, Dec 2009. ISSN 1643-3750 (Electronic).

RACICKA, E. et al. Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents With ADHD: The Significance of Comorbidities and Pharmacotherapy. **J Atten Disord**, Apr 20 2015. ISSN 1557-1246 (Electronic).

SCAHILL, L.; SCHWAB-STONE, M. Epidemiology of ADHD in school-age children. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 9, n. 3, p. 541-55, vii, Jul 2000. ISSN 1056-4993 (Print).

SCHUMANN, G. et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. **Mol Psychiatry**, v. 15, n. 12, p. 1128-39, Dec 2010. ISSN 1476-5578 (Electronic).

SCHWARTZ, B. S. et al. Attention deficit disorder, stimulant use, and childhood body mass index trajectory. **Pediatrics**, v. 133, n. 4, p. 668-76, Apr 2014. ISSN 1098-4275 (Electronic).

SCHWEICKERT, L. A.; STROBER, M.; MOSKOWITZ, A. Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a case report. **Int J Eat Disord**, v. 21, n. 3, p. 299-301, Apr 1997. ISSN 0276-3478 (Print).

SEYMOUR, K. E. et al. Overlapping neurobehavioral circuits in ADHD, obesity, and binge eating: evidence from neuroimaging research. **CNS Spectr**, v. 20, n. 4, p. 401-11, Aug 2015. ISSN 1092-8529 (Print).

SHA'ARI, N. et al. Nutritional status and feeding problems in pediatric attention deficit-hyperactivity disorder. **Pediatr Int**, v. 59, n. 4, p. 408-415, Apr 2017. ISSN 1442-200X (Electronic).

SHAW, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 49, p. 19649-54, Dec 4 2007. ISSN 1091-6490 (Electronic).

SHINAWI, M. et al. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. **Am J Med Genet A**, v. 155A, n. 6, p. 1272-80, Jun 2011. ISSN 1552-4833 (Electronic).

SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 194, n. 3, p. 204-11, Mar 2009. ISSN 1472-1465 (Electronic).

SOBANSKI, E. et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 257, n. 7, p. 371-7, Oct 2007. ISSN 0940-1334 (Print).

SONUGA-BARKE, E. J. et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 3, p. 275-89, Mar 2013. ISSN 1535-7228 (Electronic).

SPELIOTES, E. K. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nat Genet**, v. 42, n. 11, p. 937-48, Nov 2010. ISSN 1546-1718 (Electronic).

SPENCER, C. C. et al. Designing genome-wide association studies: sample size, power, imputation, and the choice of genotyping chip. **PLoS Genet**, v. 5, n. 5, p. e1000477, May 2009. ISSN 1553-7404 (Electronic).

SPRICH, S. et al. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 39, n. 11, p. 1432-7, Nov 2000. ISSN 0890-8567 (Print).

STRIMAS, R. et al. Symptoms of attention- deficit/hyperactivity disorder, overeating, and body mass index in men. **Eat Behav**, Netherlands, v. 9, n. 4, p. 516-518, 2008. ISSN 1873-7358(Electronic),1471-0153(Print).

STUTZMANN, F. et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. **Hum Mol Genet**, v. 16, n. 15, p. 1837-44, Aug 1 2007. ISSN 0964-6906 (Print).

TASHAKORI, A. et al. Comparison of Height and Weight of 5-6 Year-old Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Non-ADHD. **Iran J Psychiatry Behav Sci**, v. 5, n. 2, p. 71-5, Fall 2011. ISSN 1735-8639 (Print).

TATIANA, R. et al. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine- β -hydroxylase gene. **Am J Med Genet**, v. 114, n. 2, p. 154-158, 2002.

THAPAR, A. et al. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? **J Child Psychol Psychiatry**, Oxford, UK, v. 54, n. 1, p. 3-16, 2013. ISSN 0021-96301469-7610.

TONG, L.; SHI, H.; LI, X. Associations among ADHD, Abnormal Eating and Overweight in a non-clinical sample of Asian children. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 2844, Jun 6 2017. ISSN 2045-2322 (Electronic).

TORGERSEN, T.; GJERVEN, B.; RASMUSSEN, K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. **Nord J Psychiatry**, v. 60, n. 1, p. 38-43, 2006. ISSN 0803-9488 (Print).

TRIPP, G.; WICKENS, J. R. Neurobiology of ADHD. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 7-8, p. 579-89, Dec 2009. ISSN 1873-7064 (Electronic).

TURKOGLU, S.; BILGIC, A.; AKCA, O. F. ADHD symptoms, breast-feeding and obesity in children and adolescents. **Pediatr Int**, v. 57, n. 4, p. 546-51, Aug 2015. ISSN 1442-200X (Electronic).

VALERA, E. M. et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**, v. 61, n. 12, p. 1361-9, Jun 15 2007. ISSN 0006-3223 (Print).

VAN DER OORD, S. et al. Testing the dual pathway model of ADHD in obesity: a pilot study. **Eat Weight Disord**, 2017/03// 2017. ISSN 1124-4909.

VAN EGMOND-FRÖHLICH, A. W. A.; WIDHALM, K.; DE ZWAAN, M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables. **International Journal of Obesity**, United Kingdom, v. 36, n. 7, p. 963-968, 2012. ISSN 1476-5497(Electronic).

VICTORA, C. G.; BARROS, F. C. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **Int J Epidemiol**, v. 35, n. 2, p. 237-42, Apr 2006. ISSN 0300-5771 (Print).

VITOLA, E. S. et al. Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. **Psychol Med**, v. 47, n. 4, p. 744-754, Mar 2017. ISSN 1469-8978 (Electronic).

VOGEL, S. W. et al. Circadian rhythm disruption as a link between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and obesity? **J Psychosom Res**, v. 79, n. 5, p. 443-50, Nov 2015. ISSN 1879-1360 (Electronic).

WANG, M. et al. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 397-410, Apr 20 2007. ISSN 0092-8674 (Print).

WANG, X.; ZHONG, P.; YAN, Z. Dopamine D4 receptors modulate GABAergic signaling in pyramidal neurons of prefrontal cortex. **J Neurosci**, v. 22, n. 21, p. 9185-93, Nov 1 2002. ISSN 1529-2401 (Electronic).

WARING, M. E.; LAPANE, K. L. Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample. **Pediatrics**, v. 122, n. 1, p. e1-6, Jul 2008. ISSN 1098-4275 (Electronic).

WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. **besityTechnical Report Series**, v. n. 284, p. p. 256, 2000.

WHO. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: Word Health Organization; 2014.

WU, X.; OHINMAA, A.; VEUGELERS, P. J. The Influence of Health Behaviours in Childhood on Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Adolescence. **Nutrients**, v. 8, n. 12, Dec 2 2016. ISSN 2072-6643 (Electronic).

XU, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. **Nat Neurosci**, v. 6, n. 7, p. 736-42, Jul 2003. ISSN 1097-6256 (Print).

YANG, R. et al. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: A survey in Zhejiang Province, China. **BMC Psychiatry**, United Kingdom, v. 13, 2013. ISSN 1471-244X(Electronic).

YSTROM, E. et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. **Pediatrics**, v. 140, n. 5, Nov 2017. ISSN 1098-4275 (Electronic).

SEÇÃO II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO

Nesta seção serão detalhadas as mudanças realizadas nos artigos propostos no projeto original e os motivos considerados para tais modificações.

Artigo 1: *Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study*

O artigo 1 originalmente proposto e intitulado como “Aspectos genéticos e elementos moleculares compartilhados entre o TDAH e a obesidade: revisão sistemática” tinha por objetivo identificar os estudos existentes sobre a relação entre mecanismos genéticos e moleculares compartilhados entre TDAH e obesidade. No entanto, um artigo publicado recentemente por pesquisador referência na área (Cortese, 2019. *The Association between ADHD and Obesity: Intriguing, Progressively More Investigated, but Still Puzzling*. *Brain Sci.* 27; 9(10)) se sobrepôs de maneira importante aos objetivos propostos no artigo 1 e inclui os artigos originais publicados recentemente, inviabilizando a publicação do manuscrito que já estava em andamento. Por este motivo, o artigo 1 originalmente proposto foi substituído por um artigo original intitulado como “*Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study*”. Este artigo está dentro do escopo da tese e encontra-se publicado no *International Journal of Obesity* (Fator de impacto: 5,337).

Artigo 2: *Association between ADHD and obesity: exploring the role of genetic shared component and potential reward system mechanism in a population based cohort*

Algumas mudanças de análise foram propostas nesse artigo. Primeiramente, o artigo 2 tinha como objetivo explorar fatores de susceptibilidade comuns ao TDAH e ao IMC, utilizando duas abordagens principais: (a) investigar a exposição do escore de risco poligênico de TDAH no IMC (fenótipo); e, (b) investigar a análise na direção contrária (escore de risco poligênico de IMC no fenótipo de TDAH), ambos aos 30 anos, ajustados para os possíveis fatores de confusão. Apesar de a primeira versão do artigo submetida a *Molecular Psychiatry* (e recusado) apresentar essa abordagem, a

versão atual do artigo engloba apenas o escore de risco poligênico de IMC. A remoção da direção contrária foi feita com base nos pareceres recebidos durante o processo de revisão, uma vez que como o escore de risco poligênico de TDAH não estava associado ao fenótipo de TDAH, o seu uso como um proxy do fenótipo considerado não é adequado. Por fim, como análise secundária, testar a associação entre o marcador rs16958736 e o haplótipo do gene VPS4A com TDAH e IMC foi proposta. No entanto, optou-se por investigar o papel do sistema de recompensa do cérebro em genes regulados conectando o IMC e o TDAH (resgatados do *Human Allen Brain Atlas Project*) usando-se uma análise baseada em um conjunto de genes. Essa análise é mais robusta e mais abrangente que a anteriormente prevista.

Atualmente o artigo está na quarta submissão e está sendo considerado no *Journal Psychiatric Research* (Fator de impacto: 3,745).

Artigo 3: Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood predicts body composition measurements in adolescence and adulthood in a population-based birth cohort

Algumas mudanças de análise nesse artigo foram realizadas. O objetivo inicial era avaliar o impacto da trajetória de TDAH aos 11, 18 e 22 anos, categorizada em: ausência de TDAH ao longo da vida; TDAH de início tardio; TDAH persistente; TDAH remissivo; e TDAH flutuante nos desfechos considerados aos 22 anos (IMC; % de massa gorda; % massa magra; % massa livre de gordura; massa óssea). Durante a condução do estudo duas abordagens de trajetória foram empregadas: *Group-Based Trajectory Modeling* e *Latent Class Growth Models*. Entretanto, as trajetórias observadas não se mostraram alternativas viáveis para testar a hipótese inicial, inviabilizando as associações propostas. Análise de *Cross-Lagged Panel Model* surgiu como alternativa de avaliar o efeito do TDAH em diferentes momentos da vida e sua relação com a composição corporal na vida adulta. Como análises adicionais, explorou-se os resultados fornecidos por essa análise e também a possível associação entre os sintomas das diferentes apresentações do TDAH (hiperatividade, desatenção ou total) e composição corporal.

Após a defesa, o artigo será submetido ao *Psychological Medicine* (Fator

de impacto: 5,641).

Ao final de todo o processo o título original da tese “Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e composição corporal na vida adulta: efeito da persistência do transtorno e susceptibilidade genética compartilhada” foi modificado para “Associação entre transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e composição corporal: explorando a direção da associação e a susceptibilidade genética compartilhada”, a fim de melhor representar todas as modificações realizadas ao longo do processo.

SEÇÃO III. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO

Trabalho de campo, realizado entre março e dezembro de 2018

Relatório Trabalho de Campo



Subestudo Microbioma
2018

Autoras:

*Francine dos Santos Costa
Mariana Otero Xavier
Marina Xavier Carpêna
Romina Buffarini
Thais Martins da Silva*

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	113
1.1. Histórico de colaboração Brasil - Canadá	113
2. OBJETIVOS	114
3. PREPARAÇÃO DO TRABALHO DE CAMPO.....	115
3.1. Seleção de subamostra	115
4. EQUIPE DE TRABALHO.....	116
5. INSTRUMENTOS DE PESQUISA	117
5.1. Questionário.....	117
5.2. Antropometria.....	120
5.3. Manual de instruções	121
6. SELEÇÃO E TREINAMENTO DE ENTREVISTADORAS	121
7. LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO.....	123
7.1. Coleta de dados	123
7.1.1. Central de agendamento	123
7.1.2. Plantões.....	124
7.1.3. Armazenamento de material biológico no laboratório	125
7.1.4. Materiais para o trabalho de campo.....	125
7.2. Perdas e recusas	126
7.2.1 Estratégias adotadas para reversão de recusas.....	126
7.3. Reuniões de equipe	126
7.4. Gerenciamento de dados	127
7.4.1. Análise de consistência	127
7.4.2. Controle de qualidade.....	128
7.5. Envio das amostras ao Canadá	128
8. RECEITAS E DESPESAS.....	129
9. RESULTADOS GERAIS.....	130
REFERÊNCIAS.....	134
APÊNDICES.....	Erro! Indicador não definido.

1. APRESENTAÇÃO

A coorte de nascimentos de Pelotas de 2004 caracteriza-se pelo acompanhamento de 4.231 crianças nascidas vivas em maternidades do município de Pelotas (RS), no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2004. O estudo do tipo longitudinal denomina-se “Coorte de Nascimentos de 2004”, sob coordenação dos pesquisadores Dra. Iná Silva Santos, Dr. Aluísio J. D. Barros e Dra. Alicia Matijasevich. Desde 2004, foram realizados seis acompanhamentos (aos 3, 12, 24, 48 meses, 6-7 anos e 11 anos) com todos os participantes^{1,2}.

Este relatório tem por objetivo descrever as atividades desenvolvidas no subestudo intitulado “Perfil do Microbioma intestinal em adolescentes da Coorte de Nascimentos Pelotas 2004”, projeto originado a partir de uma parceria entre a Universidade de Toronto e a Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

1.1. Histórico de colaboração Brasil - Canadá

Fundada em 1827 e localizada em Ontário, Canadá, a Universidade de Toronto é uma instituição pública de liderança na educação. Oferece mais de 700 cursos de graduação e 200 de pós-graduação localizados em seus 3 campi na área de Toronto, cobrindo diversas áreas do conhecimento. A Universidade de Toronto é considerada a melhor universidade do Canadá na área de Ciências da Saúde e Medicina, com um ótimo programa na área de pesquisa com professores de renome de vários países, que atrai milhares de estudantes canadenses e internacionais.

O Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) da UFPel historicamente produziu pesquisas pioneiras sobre determinantes precoces da saúde. Na última década, houve acúmulo de evidências científicas internacionais que apontam para o potencial papel modulador do microbioma, particularmente do microbioma intestinal, na saúde humana. Isso despertou o interesse dos pesquisadores da coorte de nascimentos de Pelotas de 2004 em estudar de que forma as experiências precoces determinam a composição do microbioma intestinal em adolescentes e de que forma o perfil do microbioma intestinal na adolescência se relaciona com a saúde futura. A UFPel e a Universidade de Toronto apresentam colaboração em projetos há aproximadamente seis anos.

Publicações como Coll *et al.* (2017)³, Santos *et al.* (2016)⁴ e Bassani *et al.* (2014)⁵ demonstram a cooperação entre ambas as universidades em projetos de Pesquisa em áreas da saúde.

Pesquisadores da Universidade de Toronto, Canadá, do Departamento de Ciências Nutricionais (Dr. Elena Comelli) e do hospital pediátrico *Sick Kids* (Prof. Robert Bandsma), são especialistas em saúde pediátrica e no estudo do microbioma intestinal. Em 2015, esses pesquisadores procuraram os coordenadores da coorte de Pelotas de 2004 por meio do pesquisador Diego Bassani, ex-aluno do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da UFPel e atualmente professor adjunto da Universidade de Toronto, com o intuito de propor uma colaboração visando sequenciar o microbioma intestinal de uma subamostra dos adolescentes da Coorte de 2004.

Dessa maneira, foi solicitado um financiamento para viabilizar a coleta de material biológico em adolescentes brasileiros e canadenses e se fizesse o sequenciamento e análise de composição de bactérias intestinais na Universidade de Toronto, em seu centro de tecnologia de sequenciamento, no laboratório “Centre for the Analysis of Genome Evolution & Function” da Universidade de Toronto. O financiamento intitulado “Microbiome and Nutrition Collaborative Grant” foi submetido e concedido no início de 2016.

O projeto no Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (FAMED) UFPel sob os números de protocolos 1.896.438 e 2.266.020, bem como pelo Conselho Nacional de Saúde (CONEP) sob registros 2.306.259 e 2.372.760. A coordenação do estudo por parte da UFPel ficou a cargo dos professores Dr. Aluísio J. D. Barros, Dra. Luciana Tovo Rodrigues e Dra. Maria Carolina Borges.

2. OBJETIVOS

O objetivo primário do presente projeto consistiu em coletar material fecal dos participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 2004. O material coletado será utilizado para avaliar o padrão da microbiota intestinal dos adolescentes. A integração dos dados sobre o padrão da microbiota intestinal com outros dados regularmente coletados nos acompanhamentos da Coorte permitirá:

(1) A investigação de fatores determinantes na infância críticos ao estabelecimento do perfil da microbiota intestinal na adolescência, em particular no que se refere à condição socioeconômica, padrão de dieta e trajetória de crescimento infantil;

(2) A avaliação da relação entre o padrão da microbiota intestinal no início da adolescência e o crescimento, maturação sexual e composição corporal ao longo da adolescência.

Para os objetivos específicos deste projeto, além dos dados já coletados nos acompanhamentos anteriores^{1,2}, foram acrescentadas avaliações antropométrica, de composição corporal, dos hábitos alimentares e de fatores sociodemográficos.

3. PREPARAÇÃO DO TRABALHO DE CAMPO

A preparação para o trabalho de campo do subestudo iniciou no mês de março de 2017. Durante as reuniões semanais de equipe, prévias ao início do trabalho de campo, foram discutidos aspectos logísticos e pertinentes à construção dos instrumentos de pesquisa.

3.1. Seleção de subamostra

Entre setembro de 2009 e janeiro de 2010 foi realizado o primeiro acompanhamento de saúde bucal com uma subamostra da Coorte de Nascimentos de 2004 (1303 indivíduos). Em 2017 foi realizado o segundo acompanhamento com os nascidos entre os mesmos meses no ano de 2004. A coleta de dados teve início em abril deste ano e término em outubro de 2017.

Os participantes do estudo do microbioma intestinal foram sorteados a partir da amostra de saúde bucal. Foi realizada seleção aleatória a partir dos estratos de escore z de IMC para idade. Foram excluídos da subamostra aqueles adolescentes com comprometimento cognitivo, que inviabilizaria a coleta de fezes ou aplicação do questionário, gestantes e adolescentes que tiveram filho nos seis meses anteriores a entrevista. Dos 1303, 409 adolescentes foram sorteados para participar do estudo de caracterização de microbioma por meio da coleta de amostras de fezes.

4. EQUIPE DE TRABALHO

A equipe de trabalho inicial do subestudo foi composta pelos seguintes integrantes:

- Coordenadores: Dr. Aluísio J. D. Barros, Dra. Luciana Tovo Rodrigues e Dra. Maria Carolina Borges
- Supervisora do trabalho de campo: Dra. Romina Buffarini
- Doutorandas: Marina Xavier Carpena e Thais Martins da Silva
- Responsáveis pelo banco de dados: Rafaela Costa Martins (responsável pelo banco do subestudo) e Cauane Blumberg Silva (responsável pelo banco da coorte de 2004).
- Secretaria: Nathália Victória Pinto da Silva (encarregada no agendamento das entrevistas e repassar a agenda para as entrevistadoras, auxiliar as supervisoras de campo em questões administrativas - como pagamento, distribuição de vales transporte, compra e reposição de material, contato com fornecedores, entre outros).
- Três entrevistadoras: responsáveis por aplicar questionário, coletar informações antropométricas e receber/entregar a amostra fecal no CPE.

Além disso, desde o princípio a equipe contou com o apoio da Doutoranda Lorena Lopez da Universidade de Toronto, que auxiliou na elaboração dos instrumentos de pesquisa e na supervisão do trabalho de campo com a participação semanal nas reuniões da equipe.

No decorrer do trabalho de campo, a equipe sofreu algumas modificações. A supervisora Romina Buffarini fez parte da equipe até o mês de junho de 2017, quando se ausentou para assumir uma bolsa de pós-doutorado no PPGE. Nessa ocasião foi incorporada à equipe a doutoranda do PPGE Mariana Otero Xavier. A partir deste período as três doutorandas se responsabilizaram pela supervisão geral do trabalho de campo.

Posterior a aprovação do projeto no CONEP, a doutoranda do PPGE Francine dos Santos Costa (supervisora geral do subestudo da Saúde Bucal) foi convidada a trabalhar no levantamento das assinaturas do novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para envio das amostras ao Canadá. Além disso, ficou responsável pelo rastreio de indivíduos até então não encontrados e auxílio nas demais tarefas de campo do período.

Para a realização de resolução de inconsistências, controle de qualidade

e para acelerar o processo de agendamento de entrevistas, a equipe contou com a colaboração de dois bolsistas de iniciação científica, Rodrigo Darley e Miguel Mascarenhas durante os meses de julho a dezembro de 2017.

5. INSTRUMENTOS DE PESQUISA

5.1. Questionário

O questionário foi elaborado pelas doutorandas Marina Xavier Carpena, Thais Martins da Silva e Lorena Dominguez (Canadá), sob orientação da supervisora de campo Romina Buffarini e das coordenadoras de campo Luciana Tovo Rodrigues e Maria Carolina Borges. O questionário foi elaborado com base em questionários anteriores e inclusão de outros temas julgados relevantes ao projeto proposto (Apêndice 1).

Os questionários foram elaborados na versão papel e, posteriormente, inseridos no formato digital para serem aplicados através do uso de *tablets*, através do programa REDCap® (Research Electronic Data Capture)⁶. A doutoranda Rafaela Costa Martins foi responsável por esta etapa.

Em maio de 2017 os questionários foram testados em adolescentes não elegíveis para o estudo. O teste foi realizado com o objetivo de avaliar o tempo de aplicação, a compreensão por parte das entrevistadas e o funcionamento do *tablet*.

O questionário foi dividido em 8 blocos: Bloco A – Identificação; Bloco B – Animais domésticos; Bloco C – Estilo de vida; Bloco D1 – Coleta de fezes (Informações da folha de coleta); Bloco D2 – Coleta de fezes (Informações perguntadas); Bloco E – Medicamentos e doenças crônicas; Bloco F – Puberdade; Bloco G - Questionário de Frequência Alimentar (QFA) e Bloco H – Medidas antropométricas. Cada um dos blocos será detalhado nos itens que seguem:

a) *Identificação*

Este bloco abrange apenas a identificação dos participantes, como: nome do adolescente, sexo e cor da pele. Ainda, questões de identificação da entrevistadora podem ser observadas: nome da entrevistadora, código da entrevistadora, data e horário da entrevista.

b) Animais domésticos

O bloco de animais domésticos inclui perguntas acerca de quantos e quais bichos de estimação (assim considerado pelo adolescente) o entrevistado possui, bem como, o período que esse(s) animal(is) costuma ficar dentro de casa.

b) Estilo de vida

Este bloco foi construído com o objetivo de abranger questões relacionadas com o estilo de vida do adolescente, incluindo mudanças na prática de atividade física no último ano e consumo alimentar da última semana. As questões de alimentação dizem respeito ao número de dias que o adolescente consumiu determinado alimento na última semana, bem como, o número de vezes ao dia. Para certos alimentos, como por exemplo, refrigerante e suco artificial, foi perguntado o tipo consumido (normal, diet/light/zero ou ambos). Por fim, este bloco ainda contou com questões referentes a adesão a dietas do tipo sem lactose, sem glúten, vegana ou vegetariana, ainda o motivo e quais alimentos e adolescente evita consumir.

c) Coleta de fezes

Este bloco foi dividido em duas partes, uma para preenchimento do próprio adolescente ao final da coleta de fezes (Bloco D1) e a outra, perguntada pela entrevistadora, no mesmo da visita e entrega do material coletado (Bloco D2) (Apêndice 2). A primeira etapa inclui questões sobre a coleta, como dia, horário, dificuldade durante a realização da coleta, uso de medicamentos (antibiótico, laxante, probiótico ou outro tipo) queixas como febre, diarreia, entre outros no dia anterior a realização da coleta de fezes, bem como a identificação do tubo. A segunda etapa era composta por questões sobre como ficou armazenamento o material coletado até a sua entrega e sobre o funcionamento intestinal do adolescente (como por exemplo, a frequência semanal e diária de evacuações).

d) Medicamentos e doenças crônicas

O bloco de medicamentos foi construído com base em questionários

aplicados em acompanhamentos anteriores da coorte, bem como, baseou-se na literatura para o questionamento sobre o uso de medicamentos que poderiam modificar/influenciar a microbiota intestinal. Este bloco abrange perguntas sobre o uso de antibióticos, laxantes, probióticos e outros medicamentos de uso contínuo. Ainda, foi questionado o motivo do uso do medicamento, quem o indicou, quantos tratamentos foram realizados e há quanto tempo o medicamento foi utilizado pela última vez.

f) Puberdade

Este bloco foi construído com uma ferramenta de autoavaliação da puberdade já utilizada anteriormente (como por exemplo nos estudos de ALSPAC e NHANES III). Para o presente estudo, foram adicionadas instruções para o entrevistador neste bloco. As instruções foram desenvolvidas com a ajuda da Dra. Jill Hamilton, endocrinologista da SickKids, com experiência em trabalhar com puberdade e o com o questionário em questão.

Apesar de ter sido a primeira vez que essas instruções foram utilizadas e de não haver estudo de validação para este método, a escala de Tanner, a qual se baseia este instrumento já foi validada anteriormente para ambos os sexos^{7,8}. Da mesma maneira, os desenhos utilizados por este questionário para ajudar na autoavaliação do estágio puberal por parte do adolescente entrevistado já foram validados⁹.

g) Questionário de Frequência Alimentar

Este bloco foi construído com base em questionários aplicados em acompanhamentos anteriores da coorte. O adolescente foi convidado a relatar a frequência de consumo alimentar com ajuda de uma escala *Likert* com as seguintes categorias: nunca ou quase nunca, 1 a 3 vezes no mês, 1 vez por semana, 2 a 4 vezes na semana, 5 a 6 vezes na semana, 1 vez por dia, 2 a 4 vezes por dia, cinco vezes ou mais por dia. Adicionalmente, para cada alimento questionado, foi perguntada a quantidade ingerida com as seguintes opções de resposta: menos, igual ou mais. Para ajudar a dimensionar a quantidade ingerida, neste momento, era apresentado ao adolescente um livro com figuras ilustrativas de porções consideradas para cada alimento.

h) Medidas antropométricas

O último bloco do questionário incluiu a antropometria, a qual será detalhada no próximo tópico deste relatório.

5.2. Antropometria

Quanto às medidas antropométricas, foram aferidas a circunferência da cintura, altura e peso dos adolescentes. Todo o procedimento foi baseado na metodologia proposta por Habicht (1974)¹⁰, a qual diz respeito à adequação da técnica de coleta para aumentar sua precisão e exatidão. Primeiramente, foi feita a medida da circunferência da cintura com fita métrica inextensível de marca Cescorf ®, com extensão de 2,0 metros, graduação em milímetros e numerada a cada centímetro. A cintura foi mensurada diretamente sobre a pele no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal de maneira a não comprimir a pele. A medida foi tomada duas vezes e, em caso de uma diferença maior de 1cm entre ambas, foi realizada uma terceira medida. Os valores foram registrados no questionário.

Posteriormente, o adolescente era convidado a vestir um avental para a tomada das medidas de altura e peso. A medida da altura foi realizada com um antropômetro adulto montável da marca ALTURAEXATA®, com altura máxima de 2,13m e escala em 100cm, com os indivíduos em pé, com os pés descalços e paralelos, de maneira que os ossos do tornozelo permanecessem encostados no antropômetro, com os braços ao longo do corpo e a cabeça com olhar fixo num ponto a frente, conforme plano de *Frankfurt*. Ao final da primeira medida, o processo foi repetido e, assim como ocorreu com a circunferência da cintura, havendo diferença superior a 1 cm entre as duas medidas, a altura foi aferida uma terceira vez.

Por último, o peso foi aferido. A balança digital marca TANITA® modelo BC558, com capacidade máxima de 150 quilogramas e precisão de 100 gramas, foi posicionada em piso plano firme e suficientemente iluminado. O entrevistado ao subir na balança deveria manter o corpo ereto e a cabeça erguida, com o peso igualmente distribuído nos dois pés e com os braços estendidos ao longo do corpo. A leitura da medida foi feita após o sinal da balança. Após o final do processo, o peso foi aferido novamente seguindo o mesmo procedimento das medidas anteriores e foram registradas as roupas

que o entrevistado estava vestindo no momento da pesagem.

5.3. Manual de instruções

O manual de instruções para a coleta de dados serviu como guia para as entrevistadores e supervisoras do trabalho de campo no momento da entrevista. Foi o material de apoio nos casos de dúvidas, tanto no registro de informações no *tablet*, quanto para esclarecer questões relacionadas ao tipo de resposta. Um exemplar impresso fazia parte do material de cada entrevistadora, assim como uma versão eletrônica presente em cada um dos *tablets* utilizados por elas.

6. SELEÇÃO E TREINAMENTO DE ENTREVISTADORAS

Nos meses de abril e maio de 2017 ocorreu a seleção e recrutamento de pessoal para trabalhar no acompanhamento. A seleção de entrevistadoras foi divulgada no site do PPGE, com período de inscrição entre 31 de março a 6 de abril de 2017. Para compor o cargo de entrevistadora as candidatas deveriam estar de acordo com os seguintes requisitos: ser do sexo feminino, maior de 18 anos de idade, possuir ensino superior completo, dispor de veículo próprio e disponibilidade de horários para cumprimento de uma jornada de trabalho com 44 horas semanais.

Após a análise das fichas de inscrição, foi realizada uma entrevista presencial com 09 candidatas, sob responsabilidade da supervisora de campo Romina Buffarini, pela coordenadora do campo Luciana Tovo Rodrigues e pela secretaria das coortes de Pelotas Mariana Haertel, no dia 10 de abril de 2017. Nesta instância, 07 candidatas foram pré-selecionadas e convidadas a participar do treinamento presencial para a aplicação do questionário.

A responsabilidade pela organização das atividades referente ao treinamento posterior a seleção ficou a cargo das doutorandas. O treinamento incluiu: (a) apresentação geral da coorte e instruções gerais a respeito do trabalho e postura adequada da entrevistadora; (b) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções com o objetivo de fornecer as instruções específicas de cada questão; (c) aplicações simuladas entre as próprias candidatas; (d) treinamento de uso do *tablet*.

O treinamento deve duração de três dias, de 3 a 5 de maio. Ao final de

cada dia, dramatizações eram realizadas com a intenção de desenvolver a capacidade de manejo do *tablet* das candidatas e como uma maneira das doutorandas avaliarem o desempenho de cada uma. Ao final do treinamento, foi cedido um turno para as entrevistadoras estudarem o manual de instruções. Por fim, foi realizada prova escrita.

A avaliação para seleção final de 2 entrevistadoras foi realizada através da prova teórica e pontualidade, postura e desempenho durante o treinamento, avaliado pelas doutorandas. Duas candidatas foram aprovadas primeiramente neste processo de seleção e 2 suplentes foram chamadas posteriormente, para substituição das entrevistadoras desistentes. Além disso, uma aluna de mestrado foi indicada para compor a equipe de coleta de dados como entrevistadora, totalizando uma equipe com 3 entrevistadoras.■

A padronização de medidas ocorreu nos dias 11, 12 e 15 de maio de 2107. Realizou-se o treinamento prático para a padronização da coleta das medidas antropométricas, com carga horária total de aproximadamente 18 horas com as candidatas selecionadas na sede do PPGE. Durante o processo de padronização, as candidatas foram orientadas sobre a realização da técnica correta das medidas de peso, altura e circunferência da cintura. Utilizaram-se planilhas de avaliação para cada candidata com as médias dos erros técnicos das medidas de peso, altura e circunferência da cintura observadas, segundo os erros intra e inter-observador - erros entre os resultados obtidos pela própria entrevistadora e erros de cada entrevistadora comparados ao padrão-ouro, respectivamente - e de acordo com a metodologia de Habicht (1974)¹⁰ supracitada.

Durante o treinamento a pessoa considerada padrão-ouro na aferição das medidas antropométricas mensurou o peso, altura e circunferência da cintura de 10 voluntários, em duas rodadas distintas. O mesmo processo foi realizado pelas candidatas ao cargo de entrevistadora, quantas vezes fosse necessário até se obter concordância entre os resultados encontrados. O processo de padronização foi realizado novamente durante a nova seleção de entrevistadoras que precisou ser realizada durante o trabalho de campo.

7. LOGÍSTICA DO TRABALHO DE CAMPO

7.1. Coleta de dados

O trabalho de campo teve início em 18 de maio de 2017. A captação dos adolescentes elegíveis se deu via entrevistadoras do subestudo da Saúde Bucal. Estas entrevistadoras eram avisadas anteriormente sobre os adolescentes elegíveis para o subestudo do Microbioma. Na ocasião da entrevista de saúde bucal, para aqueles adolescentes elegíveis também para o subestudo do Microbioma era entregue a carta de apresentação para explicar a pesquisa (Apêndice 3) e realizado o convite ao adolescente e seu respectivo responsável. Após aceito o convite, eram entregues o TCLE (Apêndice 4) e Termo de Assentimento (Apêndice 5) ao responsável e ao adolescente, respectivamente. Após o consentimento era entregue um envelope com o kit para coleta de amostra fecal e explicado o procedimento de coleta de fezes (Apêndice 6) verbalmente, além de apresentado um vídeo explicativo no *tablet* como material de apoio.



Figura 1. Kit de coleta de fezes

7.1.1. Central de agendamento

A central de agendamento (CA), sob responsabilidade da secretária Nathália Victória, consistiu em um ponto chave para a realização de todo o trabalho de campo. Era de responsabilidade da CA a marcação e confirmação de todas as entrevistas.

Após a primeira etapa da captação dos adolescentes elegíveis pelas entrevistadoras do subestudo da Saúde Bucal, as entrevistas eram sincronizadas pela supervisora do subestudo da Saúde bucal dos *tablets*

dessas entrevistadoras para download no sistema. Assim, a secretaria do subestudo do Microbioma tinha conhecimento de quais adolescentes já haviam aceitado o convite e estavam com o material necessário para a coleta. Esperava-se passar aproximadamente dois dias da entrega do material (kit de coleta) e a secretaria ligava para realizar o agendamento da entrevista e recolhimento da amostra fecal.

Cada entrevistadora do subestudo do Microbioma recebia até às 18horas do dia anterior a agenda de trabalho do dia seguinte, onde constavam o nome do adolescente e do responsável, bem como informações de endereço e telefone para contato. De posse dessas informações, a entrevistadora se deslocava até a casa do participante para realizar a entrevista e receber a coleta da amostra fecal. Primeiramente a entrevistadora, se apresentava mediante a carta de apresentação e se certificava de que o participante havia realizado a coleta de amostra fecal. Após esse procedimento, eram realizadas a entrevista e as medidas antropométricas.

Ressalta-se que, mesmo após já ter sido realizada uma abordagem pessoalmente pela equipe do estudo de saúde bucal, muitas vezes a CA encontrou dificuldades em localizar os adolescentes pelo telefone e endereços indicados. Nesses casos foram utilizadas estratégias de busca dos adolescentes elegíveis via contato com os vizinhos, e redes sociais como o *Facebook* dos pais e *Whats app*.

7.1.2. Plantões

No início do trabalho de campo o descarregamento de *tablets* e entrega da amostra de coleta de fezes para as supervisoras era realizado ao final de cada dia de entrevista ou na manhã seguinte (quando a entrevista era realizada no turno da noite). A partir de julho, foram estipulados três dias (segunda, quarta e sexta-feira) para que as entrevistadoras fossem ao QG da Coorte de 2004 no Centro de Pesquisas para descarregar as entrevistas dos *tablets* e levar as amostras de coleta de fezes para que as supervisoras pudessem armazenar o material biológico no laboratório. Nesses três dias de plantão, durante todo o dia estava presente no QG da Coorte de 2004 pelo menos uma supervisora e diariamente as supervisoras estavam constantemente à disposição das entrevistadoras via telefone e/ou *Whatsapp* para resolução de

qualquer problema ou dúvidas que por ventura surgissem durante o trabalho de campo das entrevistadoras. Ademais, nesses três dias de entrega das amostras e descarregamento das entrevistas dos *tablets* era sempre realizada uma conferência dos diários de campo (cadernos de anotações das entrevistadoras) para sanar quaisquer dúvidas ou resolver problemas pertinentes ao estudo junto às entrevistadoras.

7.1.3. Armazenamento de material biológico no laboratório

A entrega das amostras para os plantonistas era realizada após a entrevista, durante o descarregamento dos dados. As amostras eram registradas em um caderno de registro e, em seguida, levadas ao laboratório para armazenamento. O manuseio foi realizado de acordo com as normas de biossegurança vigentes no laboratório, utilizando luvas durante todo o procedimento. Às amostras, as quais eram entregues em envelopes e recipiente hermeticamente fechado, eram atribuídos os respectivos números de registro e, após, realizado o armazenamento em caixas com dimensões especialmente projetas, em temperatura ambiente, que variou de 18° a 20°C.

Além do registro das amostras em caderno, foram preenchidas duas planilhas no Microsoft Excel®, uma para controle de dados referentes à amostra e outra para controle da temperatura da sala de armazenamento, no laboratório. Na planilha de controle da amostra eram registradas informações sobre: número da caixa, número da amostra, número de identificação do participante, número de identificação do tubo, data da coleta, data e hora da entrega e registro da amostra, quem entregou e quem recebeu a amostra e observações referentes a quantidade de amostra coletada (no limite recomendado, acima da linha limite ou abaixo da linha limite do tubo).

Durante o campo, as amostras foram pesadas em balança de alta precisão quando houvesse suspeita de perda do meio líquido do tubo ou quantidade insuficiente de fezes. No apêndice 7 deste relatório consta o detalhamento dos procedimentos que foram adotados para a coleta e transporte de amostra de fezes durante o trabalho de campo.

7.1.4. Materiais para o trabalho de campo

Todas as entrevistadoras receberam uma mochila contendo dois jalecos

e um crachá identificador com o logotipo das coortes de nascimentos de Pelotas, além dos demais materiais, como o *tablet*, questionários em papel (caso ocorresse qualquer problema com o *tablet*), manual de instruções, diário de campo, instrumentos para realização da antropometria e luvas para recebimento da coleta de fezes. As entrevistadoras foram orientadas a se deslocarem para o trabalho e realizarem entrevistas somente vestindo o uniforme.

7.2. Perdas e recusas

As perdas do estudo foram de dois tipos: aquelas que ocorreram no estudo de saúde bucal e aquelas que ocorreram após o convite para participação no estudo do Microbioma. Foram considerados como perdas todos os participantes com os quais não foi possível entrar em contato, seja por telefone ou no domicílio. As tentativas de contato foram feitas pelo telefone (pelo menos seis tentativas em horários alternados), visita domiciliar em horários alternados e através de redes sociais.

As recusas foram de três naturezas: recusas definitivas (aqueles que eram recusas para os dois subestudos no geral), recusas indiretas (que foram para entrevistadoras da saúde bucal no momento do convite) e recusas diretas (para a equipe do Microbioma). Todas as recusas identificadas durante o trabalho de campo eram encaminhadas para a central de agendamento que, imediatamente, repassava a informação para os supervisores e responsáveis pela tentativa de reversão das mesmas.

7.2.1 Estratégias adotadas para reversão de recusas

Em caso de recusa para a entrevistadora no estudo de Saúde Bucal ou para a equipe do estudo do Microbioma, era realizado contato telefônico com o participante e responsável pela central de agendamentos para agendar a tentativa de reversão. A tentativa de reversão era realizada com o auxílio de um vídeo explicando com detalhes a importância da participação na pesquisa. Em caso de insucesso, as recusas foram denominadas “definitivas”.

7.3. Reuniões de equipe

Semanalmente eram realizadas reuniões de equipe para atualização do

andamento do campo, bem como discussão de eventuais problemas e definição das medidas a serem tomadas para solucioná-los. Destas reuniões participavam as coordenadores, as supervisoras de campo e a doutoranda do Canadá, a secretária, além de em muitas delas estar presente também a responsável pelo banco de dados. As reuniões gerais da equipe completa, incluindo as entrevistadoras, eram realizadas somente mediante necessidade.

Normalmente as reuniões era realizadas nas quintas feiras e até este dia todos os membros da equipe poderiam enviar pautas que gostariam que fossem discutidas na reunião da semana para a doutoranda responsável pela organização das reuniões. Os números do campo, ou seja, número de entrevistas realizadas, entrevistas pendentes, número de perdas e recusas, bem como casos peculiares a serem resolvidos eram sempre relatados e discutidos nas reuniões. Toda e qualquer decisão tomada sobre os assuntos abordados durante as reuniões ficavam registrados em ata disponível para todos os membros da equipe em uma pasta compartilhada.

7.4. Gerenciamento de dados

Conforme mencionado anteriormente, a sincronização dos *tablets* para *download* das entrevistas, tanto da abordagem inicial pela equipe da Saúde Bucal, quanto as entrevistas realizadas posteriormente pelo subestudo do Microbioma eram realizadas semanalmente. No início do campo o descarregamento ocorria mais frequentemente (quase diariamente) do que no final do campo (três vezes na semana), quando começou a diminuir o fluxo de entrevistas.

O REDCap® (Research Electronic Data Capture)⁶ foi o software utilizado na coleta e gerenciamento de dados. O programa permite que seja realizada a coleta via *tablet* e que após o *download* os dados fiquem armazenados *online* na nuvem. Desde o programa pode-se conduzir *backup* e baixar o banco de dados, assim como foi realizado em diferentes momentos do projeto e salvo a atualização do banco de dados a cada 15 dias.

7.4.1. Análise de consistência

Após a sincronização de todos os *tablets* com entrevistas do subestudo do Microbioma, a responsável pelo banco de dados, era avisada sobre o término e procedia então a extração dos dados para um banco em formato

“.dta”. Neste banco era rodado o script para detecção de inconsistências. Um relatório de inconsistências era disponibilizado para as supervisoras, via e-mail. As inconsistências apontadas no relatório eram transferidas para uma planilha de Excel e, após solucionadas, eram enviadas novamente com as respectivas resoluções para a responsável pelo banco de dados realizar os ajustes necessários no banco. O prazo para resolução das inconsistências era de uma semana após o *download* da entrevista e envio da planilha.

7.4.2. Controle de qualidade

A qualidade dos dados foi assegurada por um conjunto de medidas adotadas anteriormente ao trabalho de campo e por meio da aplicação do questionário de controle de qualidade (CQ) para avaliar a repetibilidade e/ou concordância das respostas em dois momentos do estudo. Semanalmente, 10% dos entrevistados eram sorteados aleatoriamente para realização do CQ. Estes recebiam uma ligação telefônica, realizada pelas supervisoras ou pelo bolsista responsável, e respondiam a uma versão reduzida do questionário e também a questões sobre a percepção e satisfação relativa ao trabalho da entrevistadora (total de 15 perguntas).

O questionário de controle de qualidade está apresentado no Apêndice 8.

7.5. Envio das amostras ao Canadá

Para que fosse possível o envio das amostras para análise foi necessária coleta de um segundo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Uma entrevistadora, especialmente treinada para tal função, visitou as residências de todos os participantes do estudo do Microbioma. O envio das amostras para a Universidade de Toronto, Canadá, será realizado através de uma empresa especializada no transporte de material biológico. O transporte será feito em embalagem recomendada pela empresa, em temperatura ambiente.

8. RECEITAS E DESPESAS

	Justificativa	Unidade (R\$)	Participantes (número)	Período (meses)	Total (R\$)
Recursos humanos					
Bolsa CNPq (DTI-C)	Pagamento de um entrevistador	1100		3	3300
Bolsa CNPq (DTI-C)	Pagamento de um técnico para avaliação de composição corporal	1100		3	3300
Bolsa CNPq (DTI-C)	Pagamento de um técnico para avaliação antropométrica	1100		3	3300
Material de consumo					
Materiais de consumo da clínica	Materiais necessários ao funcionamento dos equipamentos de composição corporal e outros custos associados à clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel	2000		3	6000
Kits para coleta de fezes	Materiais necessários para coleta e armazenamento das fezes	100	1200		120000
Outros gastos					
Transporte das amostras coletadas	Pagamento de motociclista para coletar as fezes no domicílio dos participantes e entregar na clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel	10	1200		12000
Ressarcimento aos participantes	Ressarcimento dos participantes por custo de deslocamento e refeições durante o tempo de permanência espera na clínica do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel	50	1200		60000
TOTAL					207900

9. RESULTADOS GERAIS

O fluxograma apresentado na Figura 2. demonstra o detalhamento dos números finais do trabalho de campo do subestudo Microbioma. A amostra original foi inicialmente composta por 409 indivíduos, porém foram necessárias reposições para se atingir o número mínimo necessário para o estudo. Ao final, o total de 499 compuseram a amostra final. A coleta de dados ocorreu entre março e dezembro de 2017. Ao todo foram entrevistados 366 adolescentes, sendo 192 (52,5%) do sexo masculino. A Tabela 1 apresenta uma breve descrição da amostra.

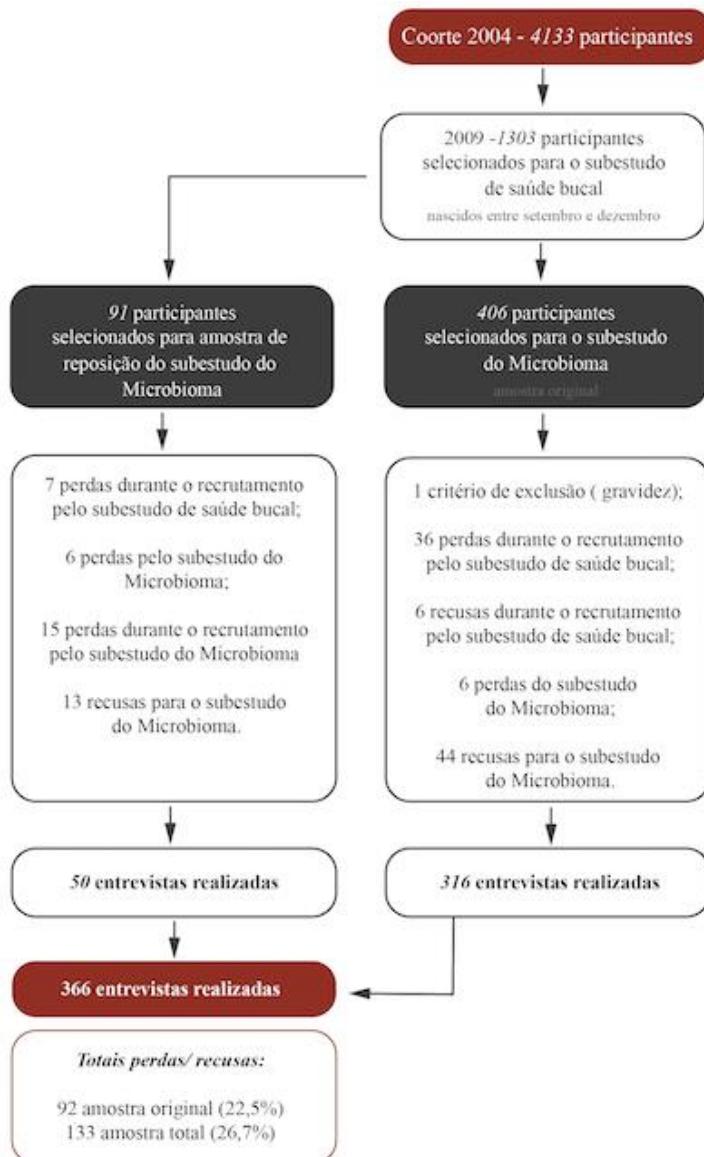


Figura 2. Fluxograma subestudo Microbioma

Tabela 1. Descrição da amostra subestudo Microbioma. Pelotas, RS, 2017. (n= 366)

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	192	52,5
Feminino	174	47,5
Cor da pele		
Branca	236	64,4
Preta	54	14,8
Parda	57	15,6
Amarela	6	1,6
Indígena	9	2,5
IGN	4	1,1
Estado nutricional*		
Baixo peso	11	3,0
Eutrofia	192	52,9
Excesso de peso	75	20,7
Obesidade	85	23,4
TOTAL	366	100,0

*a variável contém 3 dados faltantes

Nas Tabelas 2 e 3 pode-se observar uma comparação entre os participantes e as perdas/recusas do subestudo Microbioma - somente amostra original e amostra total, respectivamente - de acordo com características socioeconômicas, demográficas e de saúde das mães e das crianças coletadas no *baseline* e no acompanhamento dos 11 anos de idade da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. Não foram verificadas diferenças significativas, exceto em relação ao fumo materno na gestação (mais prevalente entre as perdas/recusas) na análise realizada considerando a amostra total (Tabela 3).

Com intuito de detectar possíveis problemas na coleta de dados e verificar a repetibilidade das respostas, foi aplicado um controle de qualidade em 10,1% da amostra (37 indivíduos). O *kappa* das questões D014 (Você tem cachorro em casa?) e D015 (Tomou antibiótico nos últimos 6 meses?) foram, respectivamente, 0,89 e 0,59. O questionário de controle de qualidade completo está disponível no Apêndice 8 deste relatório.

Tabela 2. Comparação de características maternas e da criança (estudo perinatal da coorte 2004) e estado nutricional (aos 11 anos) entre os participantes e as perdas/recusas da amostra original do subestudo Microbioma. Pelotas, RS, 2017. (n= 408)

Variáveis	Realizados N (%)	Perdas/recusas N (%)	p*
Sexo			1,00
Masculino	163 (51,6)	47 (51,1)	
Feminino	153 (48,2)	45 (48,9)	
Cor da pele			0,365
Branca	220 (69,8)	57 (63,3)	
Preta	33 (10,5)	9 (10,0)	
Parda	54 (17,1)	19 (21,1)	
Outra	8 (2,5)	5 (5,6)	
Escolaridade materna (anos)			0,302
0-4	35 (11,2)	16 (17,6)	
5-8	110 (35,3)	27 (29,7)	
9-11	112 (35,9)	29 (31,9)	
12 ou mais	55 (17,6)	19 (20,9)	
IEN (quintis)			0,958
1 (mais baixo)	53 (21,1)	14 (22,6)	
2	45 (17,9)	12 (19,3)	
3	54 (21,5)	11 (17,7)	
4	60 (23,9)	14 (22,6)	
5 (mais alto)	39 (15,5)	11 (17,7)	
Fumo Gestação			0,138
Não	239 (73,6)	62 (67,4)	
Sim	77 (24,4)	30 (31,6)	
Algum transtorno mental			0,304
Não	274 (87,0)	75 (82,4)	
Sim	41 (13,0)	16 (17,6)	
Estado nutricional			0,685
Eutrófico	246 (77,8)	75 (81,5)	
Sobrepeso	52 (16,5)	14 (15,2)	
Obesidade	18 (5,7)	3 (3,3)	
TOTAL	316 (100,0)	92 (100,0)	

Nota: * valor de p teste Exato de Fisher.

Tabela 3. Comparação de características maternas e da criança (estudo perinatal da coorte 2004) e estado nutricional (aos 11 anos) entre os participantes e as perdas/recusas da amostra total do subestudo Microbioma. Pelotas, RS, 2017. (n= 499)

Variáveis	Realizados N (%)	Perdas/recusas N (%)	(p)*
Sexo			0,840
Masculino	191 (52,2)	68 (51,1)	
Feminino	175 (47,8)	65 (48,9)	
Cor da pele			0,418
Branca	248 (68,0)	83 (64,3)	
Preta	45 (12,3)	19 (14,7)	
Parda	64 (17,5)	21 (16,3)	
Outra	8 (2,2)	6 (4,6)	
Escolaridade materna (anos)			0,380
0-4	46 (12,8)	25 (18,9)	
5-8	125 (34,7)	41 (31,1)	
9-11	127 (35,3)	43 (32,6)	
12 ou mais	62 (17,2)	23 (17,4)	
IEN (quintis)^a			0,838
1 (mais baixo)	64 (22,1)	18 (20,5)	
2	54 (18,6)	21 (23,9)	
3	63 (21,7)	19 (21,6)	
4	67 (23,1)	17 (19,3)	
5 (mais alto)	42 (14,5)	13 (14,8)	
Fumo Gestação			0,042
Não	274 (74,9)	87 (65,4)	
Sim	92 (25,1)	46 (34,6)	
Algum transtorno mental			0,766
Não	317 (86,9)	113 (85,6)	
Sim	48 (13,1)	19 (14,4)	
Estado nutricional			0,444
Eutrófico	292 (79,8)	111 (84,4)	
Sobrepeso	56 (15,3)	19 (14,3)	
Obesidade	18 (4,9)	3 (2,3)	
TOTAL	366 (100,0)	133 (100,0)	

Nota: * valor de *p* teste Exato de Fisher.

REFERÊNCIAS

1. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1461-8.
2. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Zanini R, Chrestani Cesar MA, Camargo-Figuera FA, et al. Cohort profile update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1437-a-f.
3. Coll CV, Domingues MR, Hallal PC, da Silva IC, Bassani DG, Matijasevich A, et al. Changes in leisure-time physical activity among Brazilian pregnant women: comparison between two birth cohort studies (2004 - 2015). *BMC public health*. 2017;17(1):119.
4. Santos IS, Bassani DG, Matijasevich A, Halal CS, Del-Ponte B, da Cruz SH, et al. Infant sleep hygiene counseling (sleep trial): protocol of a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*. 2016;16(1):307.
5. Bassani DG, Corsi DJ, Gaffey MF, Barros AJ. Local distributions of wealth to describe health inequalities in India: a new approach for analyzing nationally representative household survey data, 1992-2008. *PloS one*. 2014;9(10):e110694.
6. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*. 2009;42(2):377-81.
7. Marshall WA, Tanner JM. 1969. Variações no padrão de alterações puberais em meninas. *Arco. Dis. Criança*. 44 (235): 291-303.

8. Marshall WA, Tanner JM. 1970. Variações no padrão de alterações puberais em meninos. Arco. Dis. Criança. 45 (239): 13-23.
9. Schmitz KE, Hovell MF, Nichols JF, Irvin VL, Keating K, Simon GM, et al. 2004. Um estudo de validação das autoavaliações da puberdade dos adolescentes iniciais. J. Early Adolesc. 24 (4): 357-384.

10. Habicht JP. [Standardization of quantitative epidemiological methods in the field]. Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau. 1974;76(5):375-84.



Universidade Federal de Pelotas
Centro de Pesquisas Epidemiológicas
Coortes de Nascimentos de 2004
SUBESTUDO AOS 12 ANOS
QUESTIONÁRIO GERAL



Apêndice 1 – Questionário completo aplicado aos adolescentes

Sou da Faculdade de Medicina e faço parte do mesmo estudo que você participou desde o nascimento. A última visita foi aos 11 anos de idade e, agora que você está com 12 anos, gostaria de conversar com você sobre sua saúde. Podemos conversar?

BLOCO A – IDENTIFICAÇÃO

0. Número de identificação do adolescente	_____
1. Nome da entrevistadora: _____	2. Código da entrevistadora: _____
3. Data da entrevista	_____/_____/_____
4. Horário de início da entrevista	_____:____
5. Como você se classifica em termos de cor da pele ou raça? (Ler opções)	(1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Amarela (5) Indígena (9) IGN

6. Sexo (apenas observar e anotar a opção correspondente)

- (1) Masculino
(2) Feminino

BLOCO B – ANIMAIS DOMÉSTICOS

7. Na sua casa, você tem cachorro?	7.a. Quantos?	7.b. Quantas horas o(s) cachorro(s) fica(m)
---	---------------	---

<p>(0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p><i>SE NÃO OU IGN → 8</i></p>	<p>(1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN</p>	<p>dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer (99) IGN</p>
<p>8. Na sua casa, você tem gato? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p><i>SE NÃO OU IGN → 9</i></p>	<p>8.a. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN</p>	<p>8.b. Quantas horas o(s) gato(s) fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer (99) IGN</p>
<p>9. Na sua casa, você tem coelho? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p><i>SE NÃO OU IGN → 10</i></p>	<p>9.a. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN</p>	<p>9.b. Quantas horas o(s) coelho(s) fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer (99) IGN</p>
<p>10. Na sua casa, você tem peixe? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p><i>SE NÃO OU IGN → 11</i></p>	<p>10.a. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN</p>	
<p>11. Na sua casa, você tem pássaro? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p><i>SE NÃO OU IGN → 12</i></p>	<p>11.a. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN</p>	<p>11.b. Quantas horas o(s) pássaro(s) fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (99) IGN</p>
<p>12. Na sua casa, você tem algum outro animal de estimação? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p><i>SE NÃO OU IGN → 13</i></p>		
<p>12.a. Qual? _____ _____ _____</p>	<p>12.b. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN</p>	<p>12.c. Quantas horas esse(s) <ANIMAL DOMÉSTICO> fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer</p>

		(99) IGN
--	--	----------

12.1. Na sua casa, você tem algum outro animal de estimação?

- (0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 13

12.1.a. Qual? _____ _____	12.1.b. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN	12.1.c. Quantas horas esse(s) <ANIMAL DOMÉSTICO> fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer (99) IGN
------------------------------	--	--

12.2. Na sua casa, você tem algum outro animal de estimação?

- (0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 13

12.2.a. Qual? _____ _____	12.2.b. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN	12.2.c. Quantas horas esse(s) <ANIMAL DOMÉSTICO> fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer (99) IGN
------------------------------	--	--

12.3. Na sua casa, você tem algum outro animal de estimação?

- (0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 13

12.3.a. Qual? _____ _____	12.3.b. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4+ (9) IGN	12.3.c. Quantas horas esse(s) <ANIMAL DOMÉSTICO> fica(m) dentro de casa? ____ hrs (00) Não entra em casa (77) Entra e sai a hora que quer (99) IGN
------------------------------	--	--

BLOCO C – ESTILO DE VIDA

<p style="text-align: center;">Agora eu vou lhe fazer algumas perguntas sobre seu estilo de vida e alimentação.</p>	
<p>13. No último ano, você mudou a quantidade ou intensidade em que faz exercícios físicos?</p> <p>(0) Não (1) Sim (9) IGN</p> <p>SE NÃO OU IGN → 14</p>	<p>13.a. Você passou a fazer menos ou mais exercícios físicos?</p> <p>(1) Menos (2) Mais (9) IGN</p>
<p>14. Desde <DIA DA SEMANA> passada, em quantos dias você comeu feijão?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN</p> <p>SE 0 OU IGN → 15</p>	<p>14.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você comeu feijão?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>15. Desde <DIA DA SEMANA> passada, em quantos dias você comeu salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume CRU?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN</p> <p>SE 0 OU IGN → 16</p>	<p>15.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você comeu salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume CRU?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>16. Desde <DIA DA SEMANA> passada, em quantos dias você comeu verdura ou legume COZIDO com a comida ou na sopa, como por exemplo, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha, sem contar batata, mandioca ou inhame?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN</p> <p>SE 0 OU IGN → 17</p>	<p>16.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você comeu verdura ou legume COZIDO com a comida ou na sopa, como por exemplo, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha, sem contar batata, mandioca ou inhame?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>17. Desde <DIA DA SEMANA> passada, em quantos dias você comeu frutas, como por exemplo, laranja, maçã, banana?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN</p> <p>SE 0 OU IGN → 18</p>	<p>17.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você comeu frutas, como por exemplo, laranja, maçã, banana?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>18. Desde <DIA DA SEMANA> passada, em quantos dias você tomou refrigerante?</p>	<p>18.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você tomou refrigerante?</p>

<p>___ (número de 0-7) (9) IGN SE 0 OU IGN → 19</p>	<p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>18.b. Pensando nesse(s) dia(s) em que você tomou refrigerante, de que tipo era? (Ler opções)</p> <p>(1) normal (2) diet/light/zero (3) ambos (9) IGN</p>	<p>19.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você tomou suco artificial em pó ou de caixinha?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>SE 0 OU IGN → 20</p>	
<p>19.b. Pensando nesse(s) dia(s) em que você tomou suco artificial, de que tipo era? (Ler opções)</p> <p>(1) normal (2) diet/light/zero (3) ambos (9) IGN</p>	
<p>20. Desde <DIA DA SEMANA>passada, em quantos dias você tomou iogurte ou leite fermentado (tipo Yakult)?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN SE 0 OU IGN → 21</p>	<p>20.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você tomou iogurte ou leite fermentado (tipo Yakult)?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>21. Desde <DIA DA SEMANA>passada, em quantos dias você comeu alimentos doces, tais como: sorvetes, chocolates, bolos, biscoitos ou doces?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN SE 0 OU IGN → 22</p>	<p>21.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você comeu alimentos doces, tais como: sorvetes, chocolates, bolos, biscoitos ou doces?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>22. Desde <DIA DA SEMANA>passada, em quantos dias você comeu salgados, pizza, batata frita, cachorro quente, ou outros tipos de lanches?</p> <p>___ (número de 0-7) (9) IGN SE 0 OU IGN → 23</p>	<p>22.a. Pensando neste(s) dia(s), quantas vezes por dia você comeu salgados, pizza, batata frita, cachorro quente, ou outros tipos de lanches?</p> <p>___ (número de 1-10) (99) IGN</p>
<p>23. Você faz dieta sem lactose?</p> <p>(0) Não (1) Sim (9) IGN SE NÃO OU IGN → 24</p>	<p>23.a. Restrição total de lactose é não consumir nada de leite ou derivados. Você faz restrição total?</p> <p>(0) Não (1) Sim</p>

	(9) IGN
23.b. Quais alimentos você evita? _____ _____	23.c. Qual o motivo? _____ _____
24. Você faz dieta sem glúten? (0) Não (1) Sim (9) IGN SE NÃO OU IGN →25	24.a. Restrição total de glúten é não consumir nada de alimentos com glúten. Você faz restrição total? (0) Não (1) Sim (9) IGN
24.b. Quais alimentos você evita? _____ _____	24.c. Qual o motivo? _____ _____
25. Vegetariano é quem não consome nenhum tipo de carne, incluindo carne de rês, frango, porco ou peixe. Você é vegetariano? (0) Não (1) Sim (9) IGN	26. Vegano é quem não consome nenhum tipo de produto de origem animal, como carnes, ovos, leite e mel. Você é vegano? (0) Não (1) Sim (9) IGN

ATENÇÃO ENTREVISTADORA:

Não há necessidade de perguntar isso ao adolescente, pois ele(a) já terá preenchido essas informações antes da entrevista. Você deve aproveitar esse momento para revisar essas informações com o adolescente e entrar os dados no sistema. Questões não preenchidas na ficha deverão ser perguntadas.

BLOCO D1 – COLETA DE FEZES (INFORMAÇÕES FOLHA DE COLETA)

27. Dia em que coletou as fezes	____/____/_____ (99/99/9999)		
28. Horário em coletou as fezes	____:____ (99:99)		
29. <i>Observar e anotar.</i> Qual o número do tubo utilizado?	1 0 0 0 _____		
30. Você tomou algum tipo de antibiótico no dia anterior à coleta de fezes? (0) Não (1) Sim (9) IGN	31. Você tomou algum tipo de laxante no dia anterior à coleta de fezes? (0) Não (1) Sim (9) IGN		
32. Você tomou algum tipo de probiótico no dia anterior à coleta de fezes? Como por exemplo: Probiotil, Probiatop, Simfort, Vitplex, Leiba, Prolive, Lactipan, Lacteol, Lactofilus (0) Não (1) Sim (9) IGN	33. Você tomou algum outro tipo de remédio no dia anterior à coleta de fezes? (0) Não (1) Sim (9) IGN SE NÃO OU IGN → 34 33.a. Qual? _____ _____		
Nos 15 dias anteriores à coleta de fezes, você teve...			
34. Febre	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
35. Dor na barriga (sem contar cólica menstrual)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
36. Diarréia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
37. Intestino preso	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
38. Tosse	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
39. Peito encatarrado	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
40. Dor de garganta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
41. Nariz escorrendo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
42. Vômitos	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43. Você teve alguma dificuldade ao coletar as fezes? (0) Não (1) Sim (9) IGN	 SE NÃO OU IGN → 44		

43.1. Qual foi a dificuldade?			
43.a. Teve problemas para entender as instruções?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.b. Achou difícil coletar a amostra de fezes?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.c. Teve dificuldade em evacuar?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.d. Não tinha vaso sanitário?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.e. O papel rasgou?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.f. Deixou o xixi entrar em contato com as fezes?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.g. Precisou usar o Kit alternativo (saco plástico azul)?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
43.h. Outro?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN

43.i. Qual? _____

44. Como estava a aparência das fezes no momento da coleta?

- (0) normal
- (1) dura
- (2) mole
- (3) líquida
- (4) Outro
- (9) IGN

SE OUTRO → 44.a

44.a. Qual? _____

BLOCO D2 – COLETA DE FEZES (INFORMAÇÕES PERGUNTADAS)

45. Você deixou o tubo em algum local protegido do sol?	45.a. Onde deixou? _____ _____
(0) Não (1) Sim (9) IGN	
SE SIM → 46	
46. Você deixou o tubo em local refrigerado (por exemplo, na geladeira ou freezer)?	
(0) Não (1) Sim (9) IGN	46.a. Onde deixou? _____ _____
SE SIM → 47	

**47. Dia no qual o(a) adolescente entregou o tubo com as fezes para a equipe de pesquisa: ____/____/_____
(99/99/9999)**

48. Em uma semana normal, quantos dias por semana você costuma fazer cocô?

— (número de 0-7)
(9) IGN

49. Em um dia normal, quantas vezes você costuma fazer cocô?

- (0) 0
(1) 1 vez
(2) 2 vezes
(3) 3 vezes ou mais
(9) IGN

BLOCO E – MEDICAMENTOS E DOENÇAS CRÔNICAS

**Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre a sua saúde.
Vou pedir que você responda com a ajuda da sua mãe, pai ou outro adulto.**

50. Você tem algum problema crônico no intestino?
(0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 51

51. Você tem alguma outra doença crônica?
(0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 52

50.a. Qual(is)? _____

51.a. Qual(is)? _____

Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre remédios que você tomou ultimamente.

52. Você tomou algum tipo de antibiótico nos últimos 6 meses?
(0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 54

52.1. Quantos?
(1) 1
(2) 2
(3) 3
(4) 4
(5) 5

**Agora você pode me falar o(s) nome(s) do(s) antibiótico(s) que você tomou nos últimos 6 meses?
Você poderia me mostrar as caixas e receitas?**

Nome do remédio(LETTRAS MAIÚSCULAS E SEM ACENTO)

52.1.a.

52.1.b.					
52.1.c.					
52.1.d.					
52.1.e.					
52.2. <i>Apresentação da embalagem ou receita.</i> (0) Não (1) Sim	52.3. Por qual motivo <NOME ANTIBIÓTICO>foi usado?	52.4. Quem indicoueste remédio? <i>(Ler opções)</i> (1) médico (2) outro prof saúde (3) mãe (4) familiar/amigo (5) outro (9) IGN	52.5. Quantos tratamentos com <NOME ANTIBIÓTICO> você fez nos últimos 6 meses?	52.6. Quando foi a última vez que você tomou<NOME ANTIBIÓTICO>? <i>(não pode ser superior a 180 dias)</i>	

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 1>

a	—	_____	—	(99) IGN	____ dia(s) (999) IGN
---	---	-------	---	----------	--------------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 2>

b	—	_____	—	(99) IGN	____ dia(s) (999) IGN
---	---	-------	---	----------	--------------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 3>

c	—	_____	—	(99) IGN	____ dia(s) (999) IGN
---	---	-------	---	----------	--------------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 4>

d	—	_____	—	(99) IGN	____ dia(s) (999) IGN
---	---	-------	---	----------	--------------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 5>

e	—	_____	—	(99) IGN	____ dia(s) (999) IGN
---	---	-------	---	----------	--------------------------

53. Você tomou algum tipo de laxante nos últimos 6 meses?

- (0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 54

53.1 Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5
--

**Agora você pode me falar o(s) nome(s) do(s) laxante(s) que você tomou nos últimos 6 meses?
Você poderia me mostrar às caixas e receitas?**

Nome do remédio(LETRAS MAIÚSCULAS E SEM ACENTO)

53.1.a.
53.1.b.
53.1.c.

53.1.d.						
53.1.e.						
53.2. Apresentação da embalagem ou receita. (0) Não (1) Sim	53.3. Por qual motivo <NOME LAXANTE>foi usado?		53.4. Quem indicou este laxante?(Ler opções) (1) médico (2) outro prof saúde (3) mãe (4) familiar/amigo (5) outro (9) IGN		53.5. Com qual frequência você usou <NOME LAXANTE>nos últimos 6 meses?	
					(não pode ser superior a 180 dias)	
Agora vamos falar sobre o <NOME LAXANTE 1>						
a	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) (999) IGN	
Agora vamos falar sobre o <NOME LAXANTE 2>						
b	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) (999) IGN	
Agora vamos falar sobre o <NOME LAXANTE 3>						
c	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) (999) IGN	
Agora vamos falar sobre o <NOME LAXANTE 4>						
d	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) (999) IGN	
Agora vamos falar sobre o <NOME LAXANTE 5>						
e	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) (999) IGN	
54. Você tomou algum tipo de probiótico, ou seja, algum produto com microorganismos vivos para melhorar a flora intestinal, nos últimos <u>6 meses</u> ? Como por exemplo: Probiotil; Probiatop; Simfort; Vitplex; Leiba; Prolive; Lactipan; Lacteol; Lactofilus. (0) Não (1) Sim (9) IGN						
SE NÃO OU IGN → 55						
54.1. Quantos? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5						

**Agora você pode me falar o(s) nome(s) do(s) probióticos(s) que você tomou que você tomou nos últimos 6 meses?
Você poderia me mostrar as caixas e receitas?**

Nome do remédio (LETRAS MAIUSCULAS E SEM ACENTO)

54.1.a.
54.1.b.
54.1.c.
54.1.d.
54.1.e.

54.2. <i>Apresentação da embalagem ou receita.</i> (0) Não (1) Sim	54.3. Por qual motivo <NOME DO PROBIÓTICO> foi usado?	54.4. Quem indicou este probiótico? <i>(Ler opções)</i> (1) médico (2) outro prof saúde (3) mãe (4) familiar/amigo (5) outro (9) IGN	54.5. Com qual frequência você usou <NOME PROBIÓTICO> nos últimos 6 meses?	54.6. Quando foi a última vez que você tomou <NOME PROBIÓTICO>? <i>(não pode ser superior a 180 dias)</i>
--	---	--	--	---

Agora vamos falar sobre o <NOME PROBIÓTICO 1>

a	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) 999 (IGN)
---	---	-------	---	---	-----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME PROBIÓTICO 2>

b	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) 999 (IGN)
---	---	-------	---	---	-----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME PROBIÓTICO 3>

c	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) 999 (IGN)
---	---	-------	---	---	-----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME PROBIÓTICO 4>

d	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) 999 (IGN)
---	---	-------	---	---	-----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME PROBIÓTICO 5>

e	—	_____	—	— vez(es)/semana — vez(es)/mês (77) <1vez/mês (99) IGN	— dia(s) 999 (IGN)
---	---	-------	---	---	-----------------------

55. Você tomou algum outro tipo de remédio nos últimos 15 dias?

(0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 56

55.1. Quantos?

- (1) 1
- (2) 2
- (3) 3
- (4) 4
- (5) 5

Agora você pode me falar o(s) nome(s) desse(s) outro(s) remédio(s) que você tomou que você tomou nos últimos 15 dias?

Você poderia me mostrar as caixas e receitas?

Nome do remédio (LETTRAS MAIÚSCULAS E SEM ACENTO)

55.1.a.

55.1.b.

55.1.c.

55.1.d.

55.1.e.

55.2. *Apresentação da embalagem ou receita.*

- (0) Não
- (1) Sim

55.3. Por qual motivo <NOME REMÉDIO>foi usado?

55.4. Quem indicou este remédio?(*Ler opções*)

- (1) médico
- (2) outro prof saúde
- (3) mãe
- (4) familiar/amigo
- (5) outro
- (9) IGN

55.5. Quantos dias você fez uso desse remédio nos últimos 15 dias?(*não pode ser superior a 15*)

55.6. Quando foi a última vez que você tomou<NOME REMÉDIO>?(*não pode ser superior a 15 dias*)

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 1>

a	—	_____	—	— dia(s) (99) IGN	— dia(s) 99 (IGN)
---	---	-------	---	----------------------	----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 2>

b	—	_____	—	— dia(s) (99) IGN	— dia(s) 99 (IGN)
---	---	-------	---	----------------------	----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 3>

c	—	_____	—	— dia(s) (99) IGN	— dia(s) 99 (IGN)
---	---	-------	---	----------------------	----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 4>

d	—	_____	—	— dia(s) (99) IGN	— dia(s) 99 (IGN)
---	---	-------	---	----------------------	----------------------

Agora vamos falar sobre o <NOME REMÉDIO 5>

e	—	_____	—	— dia(s) (99) IGN	— dia(s) 99 (IGN)
---	---	-------	---	----------------------	----------------------

BLOCO F – PUBERDADE (PARA MENINAS)

Agora vamos a falar sobre puberdade

56. Você já menstruou?

- (0) Não
(1) Sim
(9) IGN

SE NÃO OU IGN → 58

57. Você está grávida ou com suspeita de gravidez?

- (0) Não
(1) Sim
(9) IGN

Se SIM: encerra questionário.

Se NÃO ou IGN pula para bloco G (QFA).

58. O corpo muda ao longo da puberdade de uma maneira diferente para cada um, e os microbios que moram no nosso intestino também mudam durante esse período. Por este motivo estamos interessados em conhecer sobre essas mudanças!

Gostaria de mostrar à sua filha alguns desenhos que descrevemos fases da puberdade e gostaria que ela aponte para onde ela acha que está em relação ao desenvolvimento dela (*neste momento mostre-lhes a folha apropriada sem explicar todos os estágios*). Podemos fazer esta parte com o adulto presente, ou se ela se sentir mais confortável, podemos fazer sem a presença do adulto. Nós não vamos examinar a adolescente, apenas iremos descrever as etapas do desenvolvimento e pedir que ela marque a etapa com a qual se sente mais identificada.

(Se a adolescente se sentir completamente desconfortável fazendo isso, então você pode perguntar se a mãe/ o pai pode selecionar onde eles pensam que a adolescente está no desenvolvimento puberal – anote no questionário se mãe/ pai selecionou).

→ **ATENÇÃO:** Caso o entrevistado não saiba ler ou tenha dificuldade com o uso do tablet, prossiga a entrevista normalmente.

Explique o seguinte ao menina:

Com este questionário, gostaria de perguntar-lhe como é o seu corpo neste momento, especialmente os seios (também chamados de mamas). Precisamos saber disso porque o desenvolvimento das mamas é um indicador confiável do estágio da puberdade no qual você está.

Por favor, olhe para cada um dos desenhos e escolha o estágio que você acha que corresponde à aparência atual de seus seios. Se os lados direito e esquerdo parecem diferentes, responda a pergunta com base na mama maior.

Ler cada estágio para a adolescente.

58. Parte 1. Mamas: Marque a opção que mais se parece com a sua fase atual

Fase 1. Nada mudou

Fase 2. Há uma leve elevação no mamilo (botão), mas o tecido mamário não se estende além de mamilo.

Fase 3. O tecido mamário aumentou e se estendeu além do mamilo.

Fase 4. Existe um botão (broto) secundário. O tecido mamário e o mamilo aumentam e ficam mais saltados

Fase 5. A mama está totalmente desenvolvida.

***NESTE MOMENTO ENTREGAR O TABLET OU O QUESTIONÁRIO IMPRESSO PARA A ADOLESCENTE
MARCAR A FASE ESCOLHIDA***

[1] Fase 1

[2] Fase 2

[3] Fase 3

[4] Fase 4

[5] Fase 5

59. Parte 2. Pelos pubianos: Marque a opção que mais se parece com a sua fase atual

Fase 1. Nada mudou

Fase 2. Tem poucos pelos

Fase 3. Os pelos estão mais escuros e crespos

Fase 4. Os pelos agora estão escuros e crespos. Espalham-se por uma região maior, mas não se espalharam para as pernas.

Fase 5. Os pelos são iguais aos de uma mulher adulta.

***NESTE MOMENTO ENTREGAR O TABLET OU O QUESTIONÁRIO IMPRESSO PARA A ADOLESCENTE
MARCAR A FASE ESCOLHIDA***

[1] Fase 1

[2] Fase 2

[3] Fase 3

[4] Fase 4

[5] Fase 5

60. O adolescente precisou de ajuda para preencher esta parte? (apenas observar e anotar a opção correspondente)

- (0) Não
- (1) Sim
- (9) IGN

Se NÃO ou IGN pula para bloco G (QFA).

60.a. Quem lhe ajudou?

- (1) Pai
- (2) Mãe
- (3) Avó/Avô
- (4) Outrapessoa
- (9) IGN

BLOCO F – PUBERDADE (PARA MENINOS)

58. O corpo muda ao longo da puberdade de uma maneira única para todos, e os micróbios que moram no nosso intestino também mudam durante esse período. Por este motivo estamos interessados em conhecer sobre essas mudanças!

Gostaria de mostrar a seu filho alguns desenhos que descrevem as fases da puberdade e gostaria que a aponte para onde ele acharque está em relação ao desenvolvimento dele (*neste momento mostre-lhes a folha apropriada sem explicando todos os estágios*). Podemos fazer esta partecom o adulto presente, ou, se ele se sentir mais confortável, podemos fazer sem a presença do adulto. Nós não vamos examinar o adolescente, apenas iremos descrever as etapas do desenvolvimento e pedir que ele marque a etapa com a qual se sente mais identificado.

(Se a adolescente se sentir completamente desconfortável fazendo isso, então você pode perguntar se a mãe/o pai pode selecionar onde eles pensam que a adolescente está no desenvolvimento puberal – anote no formulário se mãe/pai selecionou).

→ **ATENÇÃO:** Caso o entrevistado não saiba ler ou tenha dificuldade com o uso do tablet, prossiga a entrevista normalmente.

Explique o seguinte ao menino:

Com este questionário, gostaria de perguntar-lhe como é o seu corpo neste momento, especialmente sua genitália. Precisamos saber disso porque o desenvolvimento dos órgãos genitais é um indicador confiável do estágio puberal no qual você está (*neste momento entregue as folhas de estágio puberal*). Por favor, olhe para cada um dos desenhos e escolha o estágio que você acha que corresponde à aparência atual da sua genitália. Escolha a figura mais próxima do seu estágio atual.

Ler cada estágio para a adolescente.

58. Parte 1. Genitália: Marque a opção que mais se parece com a sua fase atual

Fase 1. Nada mudou.

Fase 2. O pênis aumenta um pouco. Os testículos descem um pouco no escroto (“saco”)

Fase 3. O pênis e os testículos aumentam mais

Fase 4. A “cabeça” do pênis aumenta, o escroto fica mais escuro.

Fase 5. O pênis e os testículos estão totalmente desenvolvidos, iguais aos de um homem adulto.

***NESTE MOMENTO ENTREGAR O TABLET OU O QUESTIONÁRIO IMPRESSO PARA O ADOLESCENTE
MARCAR A FASE ESCOLHIDA***

[1] Fase 1

[2] Fase 2

[3] Fase 3

[4] Fase 4

[5] Fase 5

59. Parte 2. Pelos pubianos: Marque a opção que mais se parece com a sua fase atual

Fase 1. Nada mudou.

Fase 2. Tem poucos pelos.

Fase 3. Os pelos estão mais escuros e crespos.

Fase 4. Os pelos agora estão escuros e crespos. Espalham-se por uma região maior, mas não se espalharam para as pernas.

Fase 5. Os pelos são iguais aos de um homem adulto.

***NESTE MOMENTO ENTREGAR O TABLET OU O QUESTIONÁRIO IMPRESSO PARA O ADOLESCENTE
MARCAR A FASE ESCOLHIDA***

[1] Fase 1

[2] Fase 2

[3] Fase 3

[4] Fase 4

[5] Fase 5

60. O adolescente precisou de ajuda para preencher esta parte? (apenas observar e anotar a opção correspondente)

- (0) Não
- (1) Sim
- (9) IGN

Se NÃO ou IGN pula para bloco G (QFA).

60.a. Quem lhe ajudou?

- (1) Pai
- (2) Mãe
- (3) Avô/Avô
- (4) Outrapessoa
- (9) IGN

BLOCO G – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Vamos falar mais um pouco sobre sua alimentação. Para cada alimento que vou listar, responda se você consumiu este alimento nos ÚLTIMOS 12 MESES, ou seja, desde <MÊS> do ano passado até agora, de acordo com a seguinte escala de frequência.

→ ATENÇÃO: Mostrar escala de frequência neste momento.

*** Caso você NÃO tenha consumido o alimento, ou comeu MENOS DE 1 VEZ POR MÊS, então responda “NUNCA ou QUASE NUNCA”. Se você consumiu mais de 1 vez por mês, veja as outras opções de frequência mensal, semanal ou diária e escolha a que representa esse consumo nestes últimos 12 meses.**

*** Para os alimentos que você consumiu mais de uma vez por mês, quero que você observe as imagens no livro e me diga se NORMALMENTE você costuma comer MENOS ou MAIS da quantidade apresentada.**

OK?

Vamos começar!

ALIMENTO	FREQUÊNCIA								QUANTIDADE				
	“COM QUAL FREQUÊNCIA VOCÊ CONSUME PÃES E CEREAIS MATEINAIS”	Nunca ou quase nunca	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...		
Pão integral, centeio ou preto			<input type="radio"/>		2 fatias ou 1acetinho integral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
Pão branco: caseiro, de forma, francês	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1acetinho ou 2 fatias de pão de forma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Bolacha doce, recheada, ou cookies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5 unidades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bolachasalgada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5 unidades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bolo semrecheio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1fatiamédia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Granola	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4 colheres de sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cereais matinais, como sucrilhos, cornflakes, choco krispies, pop	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 xícara	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Barra de cereais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 barrinha	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
“AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE CEREIAIS, TUBÉRCULOS E MASSAS”	Nunca ou quase nunca	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...			
										Menos	Igual	Mais	
Arrozbranco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3colheres sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Batata cozida, assada ou purê	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4colheressopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Batata, polenta ou aipim FRITOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 pires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Miojo, nissin, cupnoodles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1pacote ou copo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Macarrão, espaguetti, massa parafuso, entre outros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 pegador	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lasanha, nhoque, ravióli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				

ALIMENTO		FREQUÊNCIA								QUANTIDADE			
"AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE FEIJÃO E ERVILHA"		Nunca ou quase nunca	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...		
Feijão		<input type="radio"/>	1 concha media	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Lentilha, ervilha, grão de bico		<input type="radio"/>	1 concha média	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
"AGORA VOULHE PERGUNTAR SOBRE LEITE E DERIVADOS"		Nunca ou quase nunca	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...		
Leite de vaca (líquido ou pó)		<input type="radio"/>	1 copo médio ou 2 colheres de sopa pó	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, que tipo de leite você toma: [] integral, [] semi ou [] desnatado?													
Na maioria das vezes, você usa açúcar no leite? [] Não [] Sim													
Leite de soja (líquido ou pó)		<input type="radio"/>	3 colheres de chá	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Iogurte		<input type="radio"/>	1 copo médio ou 2 colheres sopa pó	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, você toma o iogurte [] diet, light ou [] normal?													
Queijo		<input type="radio"/>	1 fatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, que tipo de queijo você come: [] ricota/minas [] mussarela [] lanche													
Requeijão		<input type="radio"/>	1 colher de sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Você costuma consumir estes produtos sem lactose? [] Não [] Sim													
Se sim: Quais alimentos sem lactose você costuma consumir?													
"AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE FRUTAS"		Nunca ou quase nunca	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...		
Laranja ou Bergamota		<input type="radio"/>	1 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Banana		<input type="radio"/>	3 unidades (banana prata)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Mamão		<input type="radio"/>	1 fatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Maçã ou Pêra		<input type="radio"/>	1 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							

AS PRÓXIMAS FRUTAS SÃO AQUELAS QUE GERALMENTE CONSUMIMOS EM DETERMINADAS ESTAÇÕES DO ANO. VOCÊ COME ESTAS FRUTAS? QUAL A FREQUÊNCIA QUE VOCÊ COME QUANDO É A EPOCA DESSAS FRUTAS?																
Melancia ou melão	<input type="radio"/>	1 fatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Abacaxi	<input type="radio"/>	1 fatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Abacate	<input type="radio"/>	1/2 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Manga	<input type="radio"/>	1/2 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Morango	<input type="radio"/>	1 pires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Uva	<input type="radio"/>	1 cacho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Pêssego	<input type="radio"/>	1 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Goiaba	<input type="radio"/>	1 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
“AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE VEGETAIS”	Nunca ou quase nunca	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...		VOCÊ CONSUME...					
Alface	<input type="radio"/>	Menos		Menos	Igual	Mais										
Tomate	<input type="radio"/>	5 rodelas		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Couve	<input type="radio"/>	2 colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Repolho	<input type="radio"/>	2colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Chuchu	<input type="radio"/>	3colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Abóbora	<input type="radio"/>	2colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Pepinoao natural	<input type="radio"/>	5 rodelas		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Vagem	<input type="radio"/>	3colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Cenoura	<input type="radio"/>	3colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Beterraba	<input type="radio"/>	2colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Couve-flor	<input type="radio"/>	1 pires		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>										
Pimentão	<input type="radio"/>															
Cebola	<input type="radio"/>															
Alho	<input type="radio"/>															
Na maioria das vezes, você adiciona óleo ou azeite na salada? [] Não [] Sim																
Se sim, qual tipo de óleo? [] óleo de soja [] azeite de oliva extra virgem [] outros azeites																
Na maioria das vezes, você coloca sal na salada ou no prato de comida pronto? [] Não [] Sim									1 colher de café rasa ou 1 saquinho (1g)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

“AGORA VOU LHE	Nunca ou	1-3x	1x	2-4x	5-6x	1x	2-4x	≥5x				
----------------	----------	------	----	------	------	----	------	-----	--	--	--	--

PERGUNTAR SOBRE CARNES E OVOS"	quase nunca	mês	semana	semana	semana	dia	dia	dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...		
										Menos	Igual	Mais
Carne vermelha, na forma de bife, pedaço, guisado outras	<input type="radio"/>	1 pedaço ou bife ou 4 colheres sopa (guisado)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, você come a carne: [] frita, [] assada/grelhada ou [] cozida?												
Na maioria das vezes, você come a gordura da carne? [] Não [] Sim												
Carne de porco	<input type="radio"/>	1 pedaço grande	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Com qual frequência você come as carnes na forma de churrasco?	<input type="radio"/>											
Frango	<input type="radio"/>	1 coxa/sobrecoxa ou 1 bife	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, você come o frango: [] frito, [] assado/grelhado ou [] cozido?												
Na maioria das vezes, você come a pele do frango? [] Não [] Sim												
Peixe	<input type="radio"/>	1 filé grande	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, você come o peixe: [] frito, [] assado/grelhado ou [] cozido?												
Peixe enlatado como sardinha e atum	<input type="radio"/>											
Camarão	<input type="radio"/>	1 pires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Miúdos, como moela, fígado, coração, rim, ou outros	<input type="radio"/>	1 bife ou 3 colheres de sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Hamburguer industrializado OU Nuggets	<input type="radio"/>	1 hambúrguer ou 2 nuggets	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Salsicha	<input type="radio"/>	1 unidade média	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Linguiça ou salsichão	<input type="radio"/>	1 salsichão ou 4 rodelas de linguiça	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Mortadela, presunto, salame	<input type="radio"/>	1 fatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Bacon outoucinho	<input type="radio"/>	1 pedaço	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Ovos	<input type="radio"/>	1 unidade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Na maioria das vezes, você come o OVO: [] frito ou [] cozido?												

"AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE MANTEIGA E MAIONESE"	Nunca ou quase nunca	1-3x mês	Ix semana	2-4x semana	5-6x semana	Ix dia	2-4x dia	≥5x dia					
									VOCÊ CONSUME...	PENSANDO EM...	Menos		
Manteiga	<input type="radio"/>												
Margarina	<input type="radio"/>												
Maionese	<input type="radio"/>												
"AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE ALGUNS DOCES"	Nunca ou quase nunca	1-3x mês	Ix semana	2-4x semana	5-6x semana	Ix dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...	Menos		
Sorvete ou picolé	<input type="radio"/>	2 bolas de sorvete ou 1 picolé		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Bala ou pirulito	<input type="radio"/>	4 unidades		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Doce à base de leite, como doce de leite, e pudins	<input type="radio"/>	2 colheres de sopa ou 1 fatia		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Doces à base de frutas, como geleias, goiabada	<input type="radio"/>	2 colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Chocolate em pó ou Nescau	<input type="radio"/>	2 colheres de sopa		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Chocolate em barra ou bombom	<input type="radio"/>	1 barra pequena ou 1 bombom		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
"AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE ALGUMAS BEBIDAS"	Nunca ou quase nunca	1-3x mês	Ix semana	2-4x semana	5-6x semana	Ix dia	2-4x dia	≥5x dia	PENSANDO EM...	VOCÊ CONSUME...	Menos		
Refrigerante tipo Cola, como Coca-cola, Pepsi-cola, Fruki-Cola	<input type="radio"/>	1 copo		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Outros refrigerantes: Guaraná, Limão, Laranja	<input type="radio"/>	1 copo											
Quando o (a) você toma refrigerante, qual o tipo mais consumido: [] Diet/Light ou [] Normal ?													
Suco de caixa ou pó	<input type="radio"/>	1 copo		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Suco natural (fruta ou polpa)	<input type="radio"/>	1 copo		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Geralmente, você usa açúcar no suco? [] Não [] Sim:									3 colheres de chá		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	<input type="radio"/>	1 xícaramédia		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Geralmente, você usa açúcar no café? [] Não [] Sim									3 colheres de chá		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chá	<input type="radio"/>	1 xícara		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Geralmente, você usa açúcar no chá? [] Não [] Sim									3 colheres de chá		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Chimarrão	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	[] Não [] Sim		
“VOCÊ TOMA COM FREQUENCIA ALGUMA BEBIDA DE ALCOOL?” (SE NAO, PULAR O BLOCO)												
	<i>Nunca ou quase nunca</i>	<i>1-3x mês</i>	<i>1x semana</i>	<i>2-4x semana</i>	<i>5-6x semana</i>	<i>1x dia</i>	<i>2-4x dia</i>	<i>≥5x dia</i>	<i>PENSANDO EM...</i>	VOCÊ CONSUME...		
										<i>Menos</i>	<i>Igual</i>	<i>Mais</i>
Cerveja ou Chopp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2 latas de cerveja ou 2 copos de chopp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 taça	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cachaça/uísque/vodka, drinks ou batidas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 dose ou 1 drink	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
“AGORA VOU LHE PERGUNTAR SOBRE ALIMENTOS DIVERSOS”	<i>Nunca ou quase nunca</i>	<i>1-3x mês</i>	<i>1x semana</i>	<i>2-4x semana</i>	<i>5-6x semana</i>	<i>1x dia</i>	<i>2-4x dia</i>	<i>≥5x dia</i>	<i>PENSANDO EM...</i>	VOCÊ CONSUME...		
Chips e salgadinhos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 pacote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pizza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 fatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bauru, cheesesburguer ou cachorro quente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Salgados como quibe, pastel, empada, esfirra, coxinha de galinha	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Pipoca doce ou salgada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Alimentos em conserva, como erva-milho, pepino ou picles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Castanha, noz, amêndoas ou avelã	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 unidades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
61. Alguém lhe ajudou a responder ao questionário de alimentação? (apenas observar e arrumar opção correspondente)									61.a. SE SIM: Quem lhe ajudou a responder ao questionário de alimentação?			
(0) Não									(1) Pai			
(1) Sim									(2) Mãe			
(9) IGN									(3) Avô/Avô			
Se NÃO ou IGN pula para bloco H (MEDIDAS).									(4) Outra pessoa			
									(9) IGN			
									61.b. SE OUTRO. Quem? _____			

BLOCO H – MEDIDAS

MEDIDA 1 – Agora, gostaria de medir a sua altura. Você pode ficar descalço, por favor, suba no estadiômetro de costas para ele, com os pés juntos, de maneira que os ossos do tornozelo fiquem encostados. Por favor, permaneça com as mãos ao longo do corpo e olhando para frente.

Alerta: Para registrar a medida utilize vírgula. Utilize a casa decimal após a vírgula e não arredonde.

Resultado da medida1: ____ , __ cm

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Resultado da medida2: ____ , __ cm

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Se a altura não pode ser medida por qualquer motivo, registre aqui:

MEDIDA 2 – Agora, gostaria de medir a sua cintura. Você pode permanecer de pé. Por favor, vou precisar que você fique com a cintura exposta para medi-la.

Alerta: Para registrar a medida utilize vírgula.

Preencha todas as casas, incluindo o zero quando necessário e não arredonde. Ex.: 82,4 = 082,4

Anote o resultado da 1^a medida: ____ , __ cm

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Anote o resultado da 2^a medida: ____ , __ cm

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Se a diferença entre a primeira e a segunda medida for maior do que 1 cm, realizar a terceira medida.

Anote o resultado da 3^a medida: ____ , __ cm

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Se a circunferência da cintura não pode ser medida por qualquer motivo, registre aqui:

MEDIDA 3 – Agora, gostaria de pesar você. Para isso, preciso que você fique com a sua roupa íntima e vista o avental. Por favor, vou precisar que você suba na balança e olhe para frente, com os braços ao longo do corpo. Permaneça em pé, com o peso igualmente distribuído em ambos os pés.

Se precisar, procurar um local mais discreto, mas SEMPRE acompanhado por um adulto.

Alerta: Para registrar a medida utilize vírgula. Preencha todas as casas, incluindo o zero quando necessário e não arredonde. Ex.: 90,8 = 090,8

Anote o valor que aparecer no visor da balança: ___ , ___ kg

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Anote o valor que aparecer no visor da balança: ___ , ___ kg

[888,8 =NSA]

[999,9 = IGN]

Se o peso não pode ser aferido por qualquer motivo, registre aqui.

Anote as roupas que o entrevistado está usando.

Horário do fim da entrevista: ___ : ___

Apêndice 2 – Ficha de coleta de fezes

FICHA DE COLETA DE FEZES		
ATENÇÃO: Preencher esta ficha logo depois de ter realizado a coleta de fezes (cocô).		
Nome e sobrenome do participante		
Dia em que coletou as fezes /		
Horário em que coletou as fezes :		
Por favor, marque com um "X" a resposta correta para as perguntas abaixo		
Você tomou algum tipo de antibiótico no dia anterior à coleta de fezes? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Você tomou algum tipo de laxante no dia anterior à coleta de fezes? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
Você tomou algum tipo de probiótico no dia anterior à coleta de fezes? Por exemplo: Probiotil, Probiatop, Simfort, Vitplex, Leiba, Prolive, Lactipan, Lacteol, Lactofilus <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Você tomou algum outro tipo de remédio no dia anterior à coleta de fezes? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
SE SIM. Qual?		
Nos 15 dias anteriores à coleta de fezes, você teve....		
Febre	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Dor na barriga (sem contar cólica menstrual)	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Diarréia	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Intestino preso	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Tosse	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Peito "encatarrado"	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Dor de garganta	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Nariz escorrendo	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Vômitos	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Teve alguma dificuldade ao coletar as fezes? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
SE SIM. Qual foi a dificuldade? Você pode marcar com um "X" uma ou mais das opções abaixo		
<input type="checkbox"/> Teve problemas para entender as instruções <input type="checkbox"/> Achou difícil coletar a amostra de fezes <input type="checkbox"/> Teve dificuldade em evacuar <input type="checkbox"/> Não tinha vaso sanitário <input type="checkbox"/> O papel rasgou <input type="checkbox"/> Deixou o xixi entrar em contato com as fezes <input type="checkbox"/> Precisou usar o Kit alternativo (saco plástico azul) <input type="checkbox"/> Outro		
Qual?		
Como estava a aparência das fezes no momento da coleta? <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Dura <input type="checkbox"/> Mole <input type="checkbox"/> Líquida <input type="checkbox"/> Outro		
Qual?		

Acesse nosso tutorial (MICROBIOMA – SOP) no link: <https://www.youtube.com/watch?v=gTPwLUsXTAo>
Guardar o Kit com a amostra em local protegido do sol e sem refrigeração.

Em caso de dúvidas, você pode ligar para Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amilcar Gigante a cobrar: 9090 3284 1301 ramais: 357 e 368 - QG 2004

Apêndice 3 – Carta de Apresentação



Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Departamento de Medicina Social
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas



COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004 SUBESTUDO AOS 12 ANOS DE IDADE

CARTA DE APRESENTAÇÃO

Você está sendo convidado(a) para participar voluntariamente de uma pesquisa da "Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004", desenvolvida pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas e chamada "PERFIL DO MICROBIOMA INTESTINAL EM ADOLESCENTES DA COORTE DE NASCIMENTO DE PELOTAS DE 2004". Nesta etapa, nosso objetivo é avaliar seu crescimento, alimentação e perfil de bactérias intestinais.

A pesquisa será realizada na sua casa, por entrevistadoras devidamente treinadas e identificadas. Iremos pré-agendar um horário no qual as entrevistadoras irão obter suas medidas de peso, altura e circunferência da cintura e realizar perguntas sobre sua alimentação, estilo de vida e desenvolvimento físico. Além destes procedimentos, você irá coletar uma amostra de fezes em sua casa. Estas amostras serão recolhidas em seu domicílio pela nossa equipe de pesquisa no dia em que for feita a entrevista. Todos os resultados do estudo serão apresentados sem identificar individualmente qualquer participante. Caso você se sinta desconfortável com alguma pergunta ou com a entrevista, não é obrigado(a) a respondê-la.

Sua participação é muito importante, pois com os resultados obtidos poderemos entender melhor os fatores que influenciam o crescimento e até mesmo problemas de saúde, como a desnutrição e a obesidade.

Caso tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com os responsáveis da pesquisa para esclarecê-las.

Maiores informações:

Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante
Rua Marechal Deodoro 116, 3º piso, 96020-220, Pelotas, RS,
Fone/Fax: 53 3284 1301
Investigadores responsáveis:
Dr. Aluísio Jardim Dornellas Barros/
Dra. Iná da Silva dos Santos/
Dra. Alicia MatijasevichManitto

Apêndice 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Departamento de Medicina Social
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas



COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004 SUBESTUDO AOS 12-13 ANOS DE IDADE

Investigadores responsáveis: Dr Aluísio Jardim Dornellas Barros/ Dra Iná da Silva dos Santos/ Dra Alicia Matijasevich Manitto

Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante
Rua Marechal Deodoro 116, 3º piso, 96020-220, Pelotas, RS, Fone/Fax: 53 3284 1301

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA MÃE OU RESPONSÁVEL

Parte dos adolescentes nascidos em Pelotas, em 2004, e que residam na área urbana da cidade estão sendo convidados para participar de um subestudo da "Coorte de Nascimentos de 2004", chamado "PERFIL DO MICROBIOMA INTESTINAL EM ADOLESCENTES DA COORTE DE NASCIMENTO DE PELOTAS DE 2004".

OBJETIVO DO SUBESTUDO: Avaliar o perfil das bactérias do intestino e sua relação com o crescimento e desenvolvimento dos adolescentes aos 12-13 anos de idade.

PROCEDIMENTOS: Seu filho será convidado para participar de uma entrevista em que serão feitas algumas perguntas sobre alimentação, estilo de vida e desenvolvimento físico. Além disso, serão medidos o peso, a altura e a circunferência da cintura. Forneceremos ao seu filho, também, um pote de plástico e pediremos que ele colete uma amostra de fezes em sua casa. Estas amostras serão recolhidas em seu domicílio no momento da entrevista pela nossa equipe de pesquisa. O material será encaminhado ao laboratório do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel, onde as amostras serão mantidas de acordo com as normas para armazenamento de material biológico humano (biorrepositório). As amostras de fezes do seu filho, se você autorizar, serão armazenadas, e, no futuro, serão utilizadas apenas para detectar o perfil de bactérias das fezes. Todo o material que não for utilizado para pesquisa, será destruído de acordo com a legislação do nosso país. O DNA do seu filho não será analisado nessa amostra de fezes. Qualquer outra pesquisa que contemple o uso dessas amostras armazenadas deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas e você receberá um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para autorizar esses testes antecipadamente. Se em algum momento você decidir que não deseja mais ter este material armazenado para este estudo, você poderá entrar em contato com a nossa equipe para que suas amostras sejam destruídas, sem ter que explicar as suas razões para fazê-lo.

BENEFÍCIOS: As descobertas deste estudo permitirão entender melhor os fatores que influenciam o crescimento e até mesmo problemas nutricionais, como a desnutrição e a obesidade. Por isso, a participação do seu filho é muito importante. Você poderá ter acesso a qualquer resultado de exame se assim desejar. Caso seja detectado algum resultado fora do normal em um dos testes, o adolescente será encaminhado para um tratamento adequado.

RISCOS E DESCONFORTO: Seu filho poderá deixar de responder qualquer pergunta ou deixar de fazer

1

qualquer exame que não quiser. Os procedimentos planejados (coleta de fezes, questionário e testes antropométricos) não têm caráter invasivo ou acarretam qualquer dano à saúde do seu filho. A coleta de fezes pode causar algum desconforto ao adolescente. Para reduzir qualquer possível constrangimento, a coleta de fezes será feita no domicílio. O projeto se compromete a dar todo suporte necessário.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: A participação no estudo é voluntária e seu filho pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal. Se o seu filho resolver não participar, isto não vai lhe causar nenhum problema de atendimento médico na Faculdade de Medicina ou em qualquer outro serviço público de saúde.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES: Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade para participar do estudo. Apenas pedimos que as perguntas sejam respondidas com sinceridade.

CONFIDENCIALIDADE: Todos os resultados das análises serão mantidos em sigilo e serão utilizados somente para fins científicos. Depois da entrevista e dos exames, as informações prestadas serão utilizadas sem identificação em todas as etapas do estudo. O nome, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas deste estudo. Em nenhum caso, seu filho será identificado por outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados sem identificar individualmente qualquer participante.

Recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, sendo que todas as minhas perguntas foram respondidas claramente. Declaro estar de acordo em que meu filho participe voluntariamente deste estudo, sabendo que ele tem o direito de deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

Eu concordo que meu filho participe no estudo acima

Nome do adolescente _____

Nome da mãe ou responsável _____

Assinatura da mãe ou responsável _____

Nome da entrevistadora que toma o consentimento _____

Assinatura _____

Data ____/____/____



ASSINATURA DO INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Apêndice 5 – Termo de Assentimento



Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Departamento de Medicina Social
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas



COORTE DE NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 2004 SUBESTUDO AOS 12-13 ANOS DE IDADE

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO DO ADOLESCENTE

Você está sendo convidado para participar, voluntariamente, do subestudo da "Coorte de Nascimentos de 2004" com o nome de "PERFIL DO MICROBIOMA INTESTINAL EM ADOLESCENTES DA COORTE DE NASCIMENTO DE PELOTAS DE 2004". Sua mãe ou responsável por você já permitiu sua participação. Queremos avaliar seu crescimento, peso, altura, circunferência da cintura e perfil de bactérias intestinais no seu 12º-13º ano de vida.

A pesquisa será realizada na sua casa, por entrevistadoras devidamente treinadas. Serão realizadas medidas de peso, altura, e circunferência da cintura. Além da realização dessas medidas, você irá responder um questionário que terá perguntas gerais sobre alimentação, estilo de vida e desenvolvimento físico. Você também deverá coletar uma amostra de fezes em sua casa. Estas amostras serão recolhidas em seu domicílio pela nossa equipe de pesquisa no dia que for feita a entrevista e o material será encaminhado ao laboratório do Centro de Pesquisas. Os resultados serão mantidos em sigilo e serão usados apenas para fins desta pesquisa. Sua participação neste estudo será voluntária e você poderá interrompê-la a qualquer momento.

Este projeto não envolve nenhum risco para você. Os resultados das análises nos ajudarão a entender melhor os fatores que influenciam o crescimento e até mesmo problemas nutricionais, como a desnutrição e a obesidade. Você não terá que pagar por nenhum dos procedimentos. Depois da entrevista, as informações prestadas serão utilizadas sem identificação em todas as etapas do estudo. Todos os resultados do estudo serão apresentados sem identificar individualmente qualquer participante.

Nome do(a) adolescente: _____

Assinatura _____

Data: ____ / ____ / ____

Entrevistadora _____

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O (a) adolescente compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

ASSINATURA DO INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Apêndice 6 – Instruções da coleta de fezes para o adolescente

Instrução de Coleta de amostra fecal

Nosso corpo é a casa de milhões de micróbios e a maioria deles vive em nosso intestino. Estes micróbios nos ajudam a digerir alguns alimentos e nos protegem contra organismos perigosos, eles têm o poder de nos manter saudáveis ou nos deixar doentes. Micróbios no nosso intestino podem mudar conforme envelhecemos. Embora cientistas saibam muito sobre esses micróbios, ainda há muito mais o que aprender. Nós gostaríamos de saber quais tipos de micróbios estão vivendo em seu intestino nesse momento e nós podemos saber por meio de alguns experimentos com seu cocô.

O modo mais fácil de conhecer quais micróbios estão vivendo em seu intestino é pegando uma amostra do seu cocô. Por favor, leia as instruções abaixo lenta e cuidadosamente para que possamos obter uma amostra do seu cocô.

O kit que você recebeu contém:



Tubo plástico Norgen®	Par de luvas	Papel coletor Fe-Col®	Lenços umedecidos de álcool	Saco plástico com fecho de correr (zip)
Este tubo contém uma colher anexada à tampa e uma pequena quantidade de líquido* que ajudará a preservar seu cocô.	As luvas protegerão suas mãos de contaminação.	Este papel coletor tornará mais fácil para você coletar seu cocô.	Estes pequenos lenços ajudarão você a limpar o tubo no final da coleta.	Você irá usar essa bolsa no final, para guardar o tubo plástico.

*** Não beba o líquido do tubo plástico. Se o conteúdo entrar em contato com sua pele ou olhos, lave bem com água.**

Por favor, verifique se tudo está no pacote. Se alguma coisa estiver faltando, por favor, informe a entrevistadora.

Instruções:

1. Vá ao banheiro e tenha certeza que você tem tudo que você precisa.
2. Por favor, urine antes de você começar e então lave suas mãos com sabonete. É muito importante que a urina não entre em contato com a amostra de fezes.

SE VOCÊ QUISER QUE ALGUÉM LHE AJUDE, POR FAVOR, CHAME ESSA PESSOA ANTES DE COMEÇAR.

Quem lhe ajudar deve fazer todos os passos abaixo, exceto o número 5.



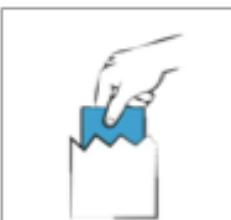
Passo 1
Ponha as luvas antes de começar.
*Se alguém está lhe ajudando, ele/ela deve pôr as luvas e fazer os próximos passos.



Passo 3
Desobre cuidadosamente o papel coletor e deslize cobrindo o acento do sanitário.
*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.



Passo 5
Sente na privada e faça cocô no papel coletor. Limpe-se quando terminar.
Não ponha o papel na privada.
*Se alguém estiver lhe ajudando, você pode pedir para ele/ela sair do banheiro nesse passo.



Passo 2
Abra cuidadosamente o pacote plástico do papel coletor Fe-Col®. Fique com o papel na mão e ponha a embalagem no lixo.
*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.



Passo 4
Empurre o papel coletor com muito cuidado no centro do sanitário para fazer uma curva.
*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.



Passo 6
Desenrosque a tampa do tubo plástico com muito cuidado para o líquido não derramar. Seu tubo contém uma colher anexada a tampa.
*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.



Passo 7a
Usando a colher grudada na tampa, retire um pedacinho do seu cocô de três localidades diferentes do seu cocô. Cada pedacinho deve ser colocado dentro do tubo. Cada vez que colocar a colher com o cocô no tubo, observe a altura do líquido do tubo.



Passo 8
Feche a bem tampa e agite suavemente até que o seu cocô esteja bem misturado com o líquido do tubo. Limpe qualquer resíduo do tubo com o lenço umelecido de álcool.
*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.



Passo 7b
Quando o líquido atingir a linha preta, você deve parar de colocar cocô no tubo. Não coloque mais do que isso. Não raspe a colher no papel coletor, pois isso irá prejudicar a amostra.

*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.



Passo 9
Rasgue o papel coletor dos dois lados e deixe na água do vaso por um minuto. (antes de dar descarga).
*Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.

4. Preencha a ficha que você recebeu com as informações necessárias sobre a coleta
5. Guarde o tubo plástico que contém a sua amostra de cocô na bolsa plástica com fecho zip
6. Insira esse saquinho com o tubo e a folha de coleta dentro do envelope que você recebeu.
7. Verifique se seu nome está escrito no envelope do lado de fora.
 - a. Se você coletou a amostra no mesmo dia que o(a) entrevistador(a) foi a sua casa, dê a ele(a) o envelope.
 - b. Se você coletou a sua amostra em outro dia, ponha o envelope em um local fresco e seco em sua casa e aguarde que a equipe de pesquisa entrará em contato e buscará a amostra em sua casa.

ATENÇÃO!!

Caso o papel coletor rasque, você poderá usar o kit alternativo (saco plástico azul e luvas brancas). O papel plástico azul deve ser usado no lugar do papel coletor Fe-Col®, descrito no passo 2. As mesmas instruções devem ser seguidas, entretanto, o descarte do saco plástico deve ser feito no saco de lixo comum. Não dê a descarga com o saco plástico do kit alternativo.

Acesse nosso tutorial (MICROBIOMA - SOP) no link <https://www.youtube.com/watch?v=gTPwLUsXTAo>

Em caso de dúvidas, você pode ligar para Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante a cobrar: 9090 3284 1301 ramais: 357 e 368 - QG 2004

Apêndice 7 – POP coleta de fezes

COLETA DE AMOSTRA FECAL - P O P

Objetivo

O objetivo deste POP é descrever os procedimentos para coleta e transporte de amostra de fezes coletadas com Sistema de Coleta e Preservação de Ácidos Nucleicos Fecais (Corporação Norgen Biotek Corporation) até o laboratório do centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas.

Responsabilidade

Esse POP é destinado à equipe de trabalho de campo que será encarregada de fornecer instruções aos participantes e será responsável pelo recebimento e armazenamento das amostras de fezes. É responsabilidade do usuário seguir as diretrizes especificadas aqui.

Os pesquisadores supervisores detêm a responsabilidade global pela implementação padronizada dos procedimentos.

Abreviaturas/Definições

Procedimento Operacional Padrão

Material necessário

- Kit de coleta de fezes:
 - Coletor de Ácido Nucleico Fecal e Tubo de Preservação (Norgen Biotek®)
 - Etiquetas
 - Luvas de nitrilo
 - Papel coletor de fezes Fe-Col®
 - Lenços umedecidos com álcool
 - Uma pequena bolsa plástica (com fecho zip)
 - Envelope de papel pardo
 - Instruções impressas para a coleta
 - Ficha de coleta das fezes
 - Papel higiênico
 - Sabonete para as mãos
 - Caneta ou marcador

Métodos

1. Considerações gerais

- 1.1 Lavar as mãos é obrigatório e essencial.
 - 1.2 O volume da amostra deve ser pelo menos 5ml ou uma colher de chá cheia (aproximadamente). Quantidades suficientes de amostra devem ser obtidas para efetuar todos testes.
 - 1.3 Devem ser utilizados dispositivos adequados de coleta e recipientes de amostra para garantir uma ótima armazenagem e avaliação dos microbiomas.
 - 1.4 Manipular cuidadosamente todas as amostras e tratá-las como material potencialmente infeccioso.
 - 1.5 São aplicados os seguintes prazos (limites de tempo):
 - 1.5.1 Recolher a amostra fecal imediatamente após a evacuação.
 - 1.5.2 Registrar DATA e HORÁRIO em que a amostra de fezes foi obtida.

2. Coleta de amostra fecal

Forneça a ficha de instrução ao adolescente, em presença da mãe/pai/responsável, e explique-a para ele.

COLETA DE AMOSTRA FECAL - P O P

Nosso corpo é a casa de milhões de microrganismos e a maioria deles vive em nosso intestino. Estes microrganismos nos ajudam a digerir alguns alimentos e nos protegem contra organismos perigosos, eles têm o poder de nos manter saudáveis ou nos deixar doentes. Microrganismos no nosso intestino podem mudar conforme envelhecemos. Embora cientistas saibam muito sobre esses microrganismos, ainda há muito mais a aprender. Nós gostaríamos de saber quais tipos de microrganismos estão vivendo em seu intestino nesse momento e nós podemos saber por meio de alguns experimentos com seu cocô.

O modo mais fácil de conhecer quais microrganismos estão vivendo em seu intestino é pegando uma amostra do seu cocô. Por favor, leia as instruções abaixo lenta e cuidadosamente para que possamos obter uma amostra do seu cocô.

2.1 Verifique com o adolescente e com seu pai/mãe/responsável o conteúdo do kit que eles receberam. Verifique se tudo está incluso e explique o uso de cada item:

				
Tubo plástico Norgen®	Par de luvas	Papel coletor Fe-Col®	Lenços umeadecidos de álcool	Saco plástico com fecho de correr (zip)
Este tubo contém uma colher anexada à tampa e uma pequena quantidade de líquido* que ajudará a preservar seu cocô.	As luvas protegerão suas mãos de contaminação.	Este papel coletor tornará mais fácil para você coletar seu cocô.	Estes pequenos lenços ajudarão você a limpar o tubo no final da coleta.	Você irá usar essa bolsa no final, para guardar o tubo plástico.

* Não beba o líquido do tubo plástico. Se o conteúdo entrar em contato com sua pele ou olhos, lave bem com água.

2.2 Explique que eles precisaram também de papel higiênico e sabonete.

2.3 Explique as instruções ao adolescente e ao responsável. Pergunte se eles têm alguma dúvida durante o processo.

1. Vá ao banheiro e tenha certeza que você tem tudo que você precisa.
2. Por favor, urine antes de você começar e então lave suas mãos com sabonete. É muito importante que a urina não entre em contato com a amostra de fezes.

SE VOCÊ QUISER QUE ALGUÉM LHE AJUDE, POR FAVOR, CHAME ESSA PESSOA ANTES DE COMEÇAR.

Quem lhe ajudar deve fazer todos os passos abaixo, exceto o número 5.

3. Siga esses passos:

COLETA DE AMOSTRA FECAL - P O P

	<p>Passo 1 Ponha as luvas antes de começar. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deve pôr as luvas e fazer os próximos passos.</p>		<p>Passo 2 Abra cuidadosamente o pacote plástico do papel coletor Fe-Col®. Fique com o papel na mão e ponha a embalagem no lixo. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>
	<p>Passo 3 Desdobre cuidadosamente o papel coletor e deslize cobrindo o acento do sanitário. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>		<p>Passo 4 Empurre o papel coletor com muito cuidado no centro do sanitário para fazer uma curva. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>
	<p>Passo 5 Sente na privada e faça coco no papel coletor. Limpe-se quando terminar. <u>Não ponha o papel na privada.</u> *Se alguém estiver lhe ajudando, você pode pedir para ele/ela sair do banheiro nesse passo.</p>		<p>Passo 6 Desenrosque a tampa do tubo plástico com muito cuidado para o líquido não derramar. Seu tubo contém uma colher anexada a tampa. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>
	<p>Passo 7 Usando a colher grudada na tampa, retire um pedacinho do seu coco de três localidades diferentes do seu coco. Cada pedacinho deve ser colocado dentro do tubo. Cada vez que colocar a colher com o coco no tubo, observe a altura do líquido do tubo.</p>		<p>Passo 7 Quando o líquido atingir a linha preta, você deve parar de colocar coco no tubo. <u>Não coloque mais do que isso. Não raspe a colher no papel coletor, pois isso irá prejudicar a amostra.</u> *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>

COLETA DE AMOSTRA FECAL - P O P

	<p>Passo 8 Feche a bem tampa e agite suavemente até que o seu cocô esteja bem misturado com o líquido do tubo. Limpe qualquer resíduo do tubo com o lenço umedecido de álcool. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>		<p>Passo 9 Rasgue o papel coletor dos dois lados e deixe na água do vaso por um minuto. (antes de dar descarga). *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>
	<p>Passo 10 Dê descarga no seu papel coletor e no resto do seu cocô no banheiro. *Se alguém estiver lhe ajudando, ele/ela deverá fazer este passo.</p>		<p>Passo 11 Remova as luvas e as ponha no lixo.</p>

4. Preencha a ficha que você recebeu com as informações necessárias sobre a coleta
5. Guarde o tubo plástico que contém a sua amostra de cocô na bolsa plástica com fecho zip
6. Insira esse saquinho com o tubo e a folha de coleta dentro do envelope que você recebeu.
7. Verifique se seu nome está escrito no envelope do lado de fora.
 - a. Se você coletou a amostra no mesmo dia que o(a) entrevistador(a) foi a sua casa, dê a ele(a) o envelope.
 - b. Se você coletou a sua amostra em outro dia, ponha o envelope em um local fresco e seco em sua casa e aguarde que a equipe de pesquisa entrará em contato e buscará a amostra em sua casa.

2.4 . No fim do dia, entregue as amostras à doutoranda de plantão. Observe para as amostras não ficarem pegando sol ou ficarem em local quente quando estiver em campo.

2.5 . Ao chegar no laboratório, as amostras devem ser registradas no banco de dados.

3. Registro de amostras

3.1 Todas as amostras coletadas DEVEM ser registradas no registro de coleta e transporte de amostra.

3.2 O horário da coleta da amostra e o transporte para o laboratório devem ser registrados no registro de coleta e transporte de amostra.

3.3 A temperatura do ambiente em que as amostras são armazenadas deve ser monitorada e registrada diariamente.

4. Referências

CHAIN Whole Stool Collection SOP

Norgen® Stool Nucleic Acid Collection and Preservation System Protocol

Apêndice 8 – Questionário de controle de Qualidade

QUESTIONÁRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE PELO TELEFONE				
ESTE BLOCO DEVE SER PREENCHIDO ANTES DO TELEFONEMA				
<i>Número de identificação da criança</i> _____ [DCQ01] _____				
<i>Nome mãe</i> _____		<i>Nome adolescente</i> _____		
<i>Telefones</i> _____ - _____				
<i>DN:</i> _____ / _____ / _____				
<i>Endereço</i> _____ _____ _____				
ESTE BLOCO DEVE SER PREENCHIDO DURANTE O TELEFONEMA				
Meu nome é _____. Sou supervisor(a) da pesquisa que está sendo feita com as adolescentes nascidas em 2004 em Pelotas. ¿Quem fala? [DCQ02]				
Adolescente 1	Mãe 2	Pai 3	Avó/Avô 4	Outro 5
Seu filho coletou uma amostra de cocô em um tubinho?		Você coletou uma amostra de cocô em um tubinho? _____ não (atenção) 0 [DCQ03] sim 1		
ATENÇÃO → SE NÃO, encerrar a entrevista e anotar observações abaixo: _____ _____				
Uma de nossas entrevistadoras visitou à sua casa para buscar o tubinho com cocô? _____ não (atenção) 0 [DCQ04] sim 1				
ATENÇÃO → SE NÃO, encerrar a entrevista e anotar observações abaixo: _____ _____				
A entrevistadora realizou uma entrevista à/ao adolescente? _____ não (atenção) 0 [DCQ05] sim 1				
ATENÇÃO → SE NÃO, encerrar a entrevista e anotar observações abaixo: _____ _____				
Quem ficou com adolescente durante a entrevista? _____ Mãe 1 Pai 2 Avó/Avô 3 [DCQ06] Outro (atenção) 4				

ATENÇÃO → SE OUTRO, anotar quem abaixo:

Eu posso falar com a/o adolescente sobre a entrevista? não (atenção) 0
[DCQ07]

ATENÇÃO → SE NÃO, Eu posso falar com <PESSOA QUE FICOU COM
A/O ADOLESCENTE NA ENTREVISTA? [DCQ08]

ATENÇÃO → SE NÃO, encerrar a entrevista e anotar observações abaixo:

Nós estamos entrevistando algumas famílias para saber como está sendo o trabalho de nossas entrevistadoras e também para esclarecer dúvidas que você ou sua mãe possa ter sobre a pesquisa. Este questionário é muito rápido, menos de 2 minutos.

1. Quanto tempo, mais ou menos **durou a visita de nossa entrevistadora na sua casa?** menos de 1 hora
(atenção) 1
(insistir para obter uma resposta sem induzir) entre 1 e 2 horas 2
mais de 2 horas 3
mais de 3 horas 4

2. Você teria algo a reclamar **da entrevista na sua casa?**

não 0
[DCQ10] sim
(atenção) 1

ATENÇÃO → SE SIM, anotar com detalhes abaixo:

3. Seu filho foi medido?	3.a. Você foi medido? não 0 [DCQ11] sim 1
4. Seu filho foi pesado?	4.a. Você foi pesado? não 0 [DCQ12] sim 1
5. A barriga de seu filho foi medida?	5.a. Sua barriga foi medida? não 0 [DCQ13] sim 1

6. Na sua casa você tem cachorro?		não 0 [DCQ14] sim 1
7. Seu filho(a) tomou algum tipo de antibiótico em os últimos 6 meses?	7.a. Você tomou algum tipo de antibiótico em os últimos 6 meses?	não 0 [DCQ15] sim 1
8. Seu filho(a) tem algum problema crônico no intestino?	8.a. Você tem algum problema crônico no intestino?	não 0 [DCQ16] sim 1
9. A entrevistadora perguntou a seu filho(a) sobre o consumo de uma lista de alimentos e mostrou figuras?	9.a. A entrevistadora perguntou sobre o consumo de uma lista de alimentos e mostrou figuras?	não 0 [DCQ17] sim 1
<i>Data da entrevista do controle de qualidade</i>		[DCQ18] ____ / ____ / ____
<i>Horário da entrevista do controle de qualidade</i>		[DCQ19] ____ : ____
<i>Nome e número da Entrevistadora:</i>		[DCQ20] ____
Muito obrigado por sua participação.		

OBSERVAÇÕES:

SEÇÃO IV. ARTIGOS

Essa seção é composta de três artigos originais

Artigo 1

Publicado na revista International Journal of Obesity

ASSESSING CAUSALITY IN THE ASSOCIATION BETWEEN ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER AND OBESITY: A MENDELIAN RANDOMIZATION STUDY

Attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity

Thais Martins-Silva¹; Juliana dos Santos Vaz^{1,2}; Mara Helena Hutz³; Angélica Salatino-Oliveira³; Júlia Pasqualini Genro⁴; Fernando Pires Hartwig^{1,5}; Carlos Renato Moreira Maia⁶; Luis Augusto Paim Rohde^{6,7};
*Maria Carolina Borges^{5,8}, *Luciana Tovo-Rodrigues¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas; Pelotas, Brazil

²Departament of Nutrition, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

³Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre, Brazil

⁴Departament of Genetics, Universidade Fundação de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Porto Alegre, Brazil

⁵MRC Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, UK.

⁶Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre, Brazil

⁷National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents; Brazil.

⁸Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Luciana Tovo-Rodrigues

Postal address: Postgraduate Program in Epidemiology – Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 - 3º andar, Pelotas, RS, Brazil, Cep: 96020-220

Tel/fax +55 (53) 3284 – 1300

E-mail address: luciana.tovo@gmail.com

ABSTRACT

Background/Objectives: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), one of the most common neurodevelopmental disorders in childhood and adolescence, is associated with obesity in observational studies. However, it is unclear whether ADHD contributes to, results from or is merely correlated with obesity. This study evaluates the presence and direction of a causal effect between ADHD and obesity. **Subjects/Methods:** We performed a bidirectional two-sample Mendelian randomization using summary data from consortia of genome-wide association studies to investigate if ADHD (N=55 374) has a causal effect on body mass index (BMI) in childhood (N= 35 668) and adulthood (N=322 154 to 500 000), and vice-versa. The main analysis was performed using the Inverse Variance Weighted (IVW) method. As sensitivity analyses, we used other Mendelian randomization methods that are more robust to horizontal pleiotropy (i.e. MR-Egger, weighted mode and penalized weighted median estimators), as well as stratified the analysis by the putative mechanisms of genetic instruments (i.e. pathways involved or not in neurological processes).

Results: The IVW method indicated a positive causal effect of BMI on ADHD: $\beta=0.324$ (95%CI 0.198 to 0.449, $p<0.001$), are expressed as change in ln(odds ratio) of ADHD per each additional SD unit of BMI. IVW estimates were directionally consistent with other methods. On the other hand, we did not find consistent evidence for a causal effect of ADHD genetic liability on BMI.

Conclusions: The results suggested that higher BMI increases the risk of developing ADHD, but not the other way around.

INTRODUCTION

Obesity and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) are common clinical conditions. Obesity has become a worldwide epidemic ¹, implicated in the etiology of cardiovascular and metabolic diseases ². ADHD may increase the risk of important conditions, including professional and educational disadvantages ³, substance use disorders ⁴, and involvement in criminal offenses ⁵, car accidents ⁶ and injuries ⁷. Studies in diverse settings have reported an association between ADHD and obesity ⁸⁻¹¹. A recent meta-analysis including 42 studies worldwide and a total of 728 126 participants (48 161 ADHD cases) estimated a pooled odds ratio for obesity of 1.3 (95%CI: 1.16 to 1.46) in children/adolescents and adults with ADHD compared to non-affected individuals ¹². There is also robust evidence of a positive genetic correlation between ADHD and BMI from different approaches, such as LD score regression ¹³, genetic markers for BMI ¹⁴ and polygenic risk scores for ADHD risk ¹⁵.

Despite the well-established phenotypic and genetic correlation between ADHD risk and BMI, the causal relationship between these two traits remain unknown. It has been hypothesized that ADHD may contribute to obesity due to impulsivity and inattention symptoms, which could lead to over-consumption or difficulties to follow a regular eating pattern ^{12, 16-18}. Alternatively, ADHD might be a consequence of obesity ^{19, 20}. Few studies have explored this possibility and mechanisms are not clear, although obesity-induced sleeping problems, inflammation, and chronic hyperglycemia have been hypothesized as potential mechanisms ^{19, 21, 22}. It is also possible that the association between ADHD and obesity may arise due to non-causal mechanisms, such as confounding, where a common factor may contribute to the development of both conditions ²².

Due to the observational nature of most studies on the association between ADHD and obesity, the current evidence on this topic may be distorted due to biases such as residual confounding. Therefore it is important to reassess this association using different approaches that are more robust to this type of bias under a triangulation perspective ²³. One of such methods is Mendelian randomization is a method that uses genetic variants associated with modifiable exposures as instrumental variables (IVs), aiming to assess causality

between the exposures and the outcomes. Valid causal inference using Mendelian randomization requires that (i) relevance: the IV is strongly associated with the exposure of interest; (ii) independence: the IV is independent of the confounding factors between outcome and exposure; and (iii) exclusion restriction: the effect of IV on outcome is fully mediated by the exposure²⁴.

A previous Mendelian randomization study has assessed the effect of BMI on several psychiatric disorders, which was not supportive of the notion that higher BMI increases the risk of developing bipolar disorder and schizophrenia, although there was a suggestive causal effect on major depression²⁵. To the best of our knowledge, no previous Mendelian randomization study has investigated the relationship between ADHD and BMI. In this study, we used Mendelian randomization to assess the presence and direction of a causal effect between obesity and ADHD.

METHODS

Study design

We performed a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis using summary data from genome-wide association studies (GWAS) consortia to investigate whether obesity is a cause or a consequence of ADHD, or if these two traits are correlated due to factors other than a causal relationship between obesity and ADHD (e.g. confounding). Genetic variants identified from the ADHD GWAS were looked up in the BMI GWAS to estimate the causal effect of ADHD on obesity and associations were also ascertained in the opposite direction.

Data sources

Data on the association between genetic polymorphisms and the phenotypes of interest was extracted from publicly available datasets of summary association results from four GWAS consortia.

The Psychiatric Genomics Consortium (PGC)

Summary association results for ADHD were extracted from a GWAS

conducted by the PGC ¹³. The study was composed of 20 183 ADHD cases and 35 191 controls, including children and adults iPSYCH study, and 11 European, North American and Chinese studies ¹³. Both family and case-control studies were included. European ancestry individuals comprised 96.25% of the sample. The genome-wide association analysis was conducted in each cohort using logistic regression, assuming additive genetics effects. Ancestry-informative principal components calculated using genome-wide genotyping data were included as covariates to minimize bias due to population stratification, along with relevant study-specific covariates where applicable. Variants with imputation quality score (INFO) <0.8 or minor allele frequency (MAF) <0.01 were excluded. Twelve independent ($r^2 < 0.1$) genetic variants strongly associated with ADHD ($P < 5 \times 10^{-8}$) were identified. Further details can be found elsewhere ¹³.

The Early Growth Genetics (EGG) consortium

The EGG discovery phase consisted of 20 studies including 35 668 children of European ancestry (from 2 to 10 years of age). Syndromic cases of obesity were excluded. Sex- and age-adjusted standard deviation scores were created for BMI at the latest time point available (oldest age) for each cohort if multiple measurements existed. The association estimates were obtained through linear regression, assuming an additive genetic model. The data used here includes the results from the discovery phase.

In total, 18 loci reached genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$) in the EGG joint discovery and replication analyses. More details can be obtained in ²⁶. We estimate that up to 4.2% of PGC participants might have been included in EGG consortium (Supplementary Table 2).

For replication purposes we have used two other largely independent summary association results for BMI in adults, described below.

The Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT)

Summary association results for BMI were extracted from the GIANT consortium ²⁷. The pooled sample included 322 154 and 17 072 adults of European and non-European ancestry, respectively, from GWAS and Metabochip studies. Here, we considered the 77 independent (500 kilo-bases

apart) genetic variants that reached genome-wide significance in the sex-combined analysis exclusively for individuals of European ancestry sample ²⁷.

The UK Biobank

UK Biobank is a national prospective cohort that recruited more than 500 000 men and women from across the United Kingdom, with aged 40 to 69 years between 2006 to 2010. The association analysis with BMI was performed using 10.8 million Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), assuming additive genetic effects and excluding variants with $MAF < 0.01$ and $INFO < 0.8$. For this study, we used publicly available summary association results for BMI ²⁸. Details on sample and SNP quality control can be found in UK Biobank documentation ^{29, 30}.

Genetic Instruments

As genetic instruments for ADHD or BMI, we selected independent (as defined by each study) genetic instruments strongly associated ($P < 5 \times 10^{-8}$) with ADHD and BMI, respectively, as described above. When the selected (index) genetic instrument was not available in the outcome GWAS, we replaced it by a proxy variant ($R^2 > 0.80$) when possible, using the European population from 1000 genomes (phase 3 version 5) ³¹ as reference pannel. Proxies of ADHD instruments were identified using the SNP Annotator (SNiPA) v3.2 and LDlink tools ^{32, 33}. For proxies of BMI instruments, we used the R package Two-sample MR ³⁴.

From the 12 genetic instruments selected as instruments for ADHD, we were able to find nine (four index and five proxies) in EGG, ten (six index and four proxy) in GIANT, and nine (seven index and two proxy) in UK Biobank datasets of summary GWAS results (Supplementary Table 1).

From the 18 polymorphisms selected as instruments for BMI in childhood from EGG, 16 were identified in the ADHD dataset of summary GWAS results. From the 77 genetic instruments selected as BMI instruments in adulthood from GIANT ²⁷, 72 were found in the ADHD dataset. No other large ADHD GWAS was available to for replication.

Mendelian randomization analysis

We estimated the effect of BMI on ADHD (and vice-versa) using the Inverse Weighted Variance (IVW) estimator, which consists of a linear regression of the instrument-outcome association estimates on the instrument-exposure association estimates, weighted by the inverse of the variance of the instrument-outcome association estimates. The intercept of this regression is constrained at zero, which corresponds to the assumption that the genetic instruments can only affect the outcome through the exposure or that horizontal pleiotropic effects are balanced ³⁵.

Sensitivity analyses

To assess the robustness of the primary analysis, we used other Mendelian randomization estimators that are more robust to horizontal pleiotropy than the IVW estimator: MR-Egger regression, Penalized Weighted Median (PMW) and the weighted mode-based estimator (MBE).

The MR-Egger regression consistently estimates the causal effect even if all genetic instruments violate the exclusion restriction assumption, as long as the Instrument Strength Independent of Direct Effect (InSIDE) assumption holds. InSIDE requires that the strength of the instrument (i.e., the association between the instrument and the exposure) is not correlated with the direct effect of the instrument on the outcome (i.e., the effect of the instrument on the outcome via horizontal pleiotropy) ³⁶. The PMW method gives consistent estimates even if up to (but not including) half of the weight in the analysis comes from valid instruments, where each instrument that contributes to high heterogeneity (i.e., that yields a causal effect estimate substantially different than the most of the remaining instruments) is downweighted (penalized) ³⁷. The weighted MBE requires the ZERo Modal Pleiotropy Assumption (ZEMPA) holds. ZEMPA postulates that the most common (i.e., the mode) horizontal pleiotropic effect is zero, which allows consistent causal effect estimation even if most instruments are invalid. The weighted version of ZEMPA can be interpreted as postulating that the homogeneous subset of instruments with the largest sum of weights comprises only valid instruments ³⁸.

Additional sensitivity analyses were performed by stratifying the BMI genetic instruments from GIANT according to the functional class of the protein encoded by the mapped gene, as identified by Locke *et al.*, (2015) ²⁷. More

specifically, the instrument were classified into two classes: instruments likely to directly regulate neurophysiological processes versus other instruments. The neural pathways included the categories labelled in the original publication as Neuronal Developmental processes, Neurotransmission, Neuronal Expression and Hypothalamic expression and regulatory function. The other pathways included those not described as a neuro-related process, such as lipid biosynthesis and metabolism, bone development, mitochondrial, endocytosis/exocytosis, tumorigenesis, immune system and limb development. The genetic instruments used in each dataset are fully described in the supplementary table 3. Similar methodology was already used to estimate the causal effect of BMI in other psychiatric disorders ²⁵.

We have also performed a leave-one-out analysis to identify potentially overly influential instruments by removing 1 variant at a time and recalculating the IVW estimate.

The analyses were performed using the R (<https://www.r-project.org/>) package Two-sample MR package ³⁹.

RESULTS

Effect of ADHD susceptibility on BMI

Results for the effect of ADHD susceptibility on BMI are expressed as change in BMI standard deviation (SD) units per each additional unit the ln(odds ratio) of ADHD, that is the natural logarithm of the odds ratio. The negative estimates indicate a negative (inverse) association; positive estimate indicates a positive association; a point estimate equal to zero indicates no association.

Overall, the evidence ADHD genetic liability causally affects BMI was inconsistent across data sources and methods. In the main analyses (IVW), we found some evidence that higher ADHD liability increases BMI in EGG ($\beta=0.095$, 95% CI: 0.011 to 0.179, $p=0.025$) and UK Biobank ($\beta=0.074$, 95% CI: 0.027 to 0.118, $p=0.002$), but not in GIANT ($\beta=0.023$, 95% CI: -0.018 to 0.065, $p=0.280$) (Figure 1a; Figure 1c; Figure 1b, Supplementary Table 4). In sensitivity analyses using methods that are more robust to pleiotropic instruments, we observed similar results for penalized weighted median and weighted mode, but inconsistent results for MR-Egger (Supplementary Table 4).

MR-Egger estimates were in the opposite direction to IVW estimates in UK Biobank ($\beta = -0.059$, 95% CI: -0.248 to 0.129, $p=0.554$) and GIANT ($\beta = -0.065$, 95% CI: -0.255 to 0.124, $p=0.518$) (Figure 1c; Supplementary Figure 1c; Supplementary Table 4).

The MR-Egger intercept yielded no strong indication of unbalanced horizontal pleiotropy ($\beta = -0.008$, 95% CI: -0.043 to 0.028, $p=0.691$; $\beta = 0.013$, 95% CI: -0.005 to 0.030, $p=0.200$; and $\beta = 0.008$, 95% CI: -0.009 to 0.026, $p=0.375$, for EGG, UK Biobank and GIANT respectively). The leave-one-out analyses yielded no strong indication that there were influential instruments (Supplementary Figure 2a; Supplementary Figure 2b; Supplementary Figure 2c).

Effect of BMI on ADHD susceptibility

Results for the effect of BMI on ADHD susceptibility are expressed as change in ln(odds ratio) of ADHD per each additional SD unit of BMI. The negative estimates indicate a negative (inverse) association; positive estimate indicates a positive association; a point estimate equal to zero indicates no association.

We observed consistent evidence of a positive effect of BMI on ADHD both when using instruments identified in the EGG childhood BMI GWAS ($\beta = 0.324$, 95%CI: 0.198 to 0.449, $p<0.001$), and when using instruments identified in the GIANT adulthood BMI GWAS ($\beta = 0.402$, 95%CI: 0.228 to 0.575, $p<0.001$), using the IVW method (Figure 2a; Figure 2b; Supplementary Table 4; Supplementary Figure 3a; Supplementary Figure 3b). Similar results were obtained across the other Mendelian randomization methods (i.e. MR-Egger, penalized weighted median and weighted mode) (Supplementary Table 4; Supplementary Figure 3a; Supplementary Figure 3b). The MR-Egger interpret did not provide strong indication of unbalanced horizontal pleiotropy ($\beta = -0.009$, 95%CI: -0.051 to 0.032, $p=0.664$ and $\beta = -0.005$, 95%CI: -0.019 to 0.008, $p=0.438$ for EGG and GIANT respectively). The leave-one-out analyses provided not strong indication that there were influential instruments (Supplementary Figure 4a; Supplementary Figure 4b).

Effect of BMI on ADHD susceptibility: subgroup analyses by biological

pathway

To further explore the positive effect of BMI on ADHD risk suggested by our Mendelian randomization analyses, we performed additional sensitivity analysis in which the genetic instruments associated with BMI were classified as related to neurological or other pathways, as classified by Locke *et al.* (2015)²⁷ and used by Hartwig *et al.* (2016)²⁵ (Supplementary Table 3). The rationale for this analysis is based on the GIANT BMI GWAS results²⁷, which observed an important enrichment of neurological pathways in the genetic etiology of BMI. Then, it is possible that the positive association between high BMI and ADHD is led by genetic instruments involved in neural mechanisms that affect both BMI and ADHD independently²⁵. However, results were similar when stratifying the genetic instruments in this way. The IVW effect estimates were 0.377 (95%CI 0.082 to 0.673, $p= 0.012$) for instruments involved in neurological pathways, compared to 0.415 (95%CI 0.199 to 0.631, $p< 0.001$) for other instruments per 1 SD increase in BMI (Figure 3b; Figure 3a; Supplementary Table 5). In sensitivity analyses using other Mendelian randomization methods, point estimates were even larger for instruments not implicated in neurological pathways (Figure 3b; Figure 3a; Supplementary Table 5; Supplementary Figure 5b; Supplementary Figure 5a, Supplementary Figure 5b). The leave-one-out analysis provided no strong indication that there were influential instruments (Supplementary Figure 6a; Supplementary Figure 6b).

DISCUSSION

In the present study, we assessed causality in the association between ADHD and BMI using bidirectional two-sample Mendelian randomization. In the analyses with BMI as the exposure and ADHD as the outcome, our findings indicated a causal effect of higher BMI on higher ADHD risk. This result was robust to several sensitivity analyses exploring bias due to horizontal pleiotropy in different ways. For ADHD genetic liability as the exposure and BMI as the outcome, the main analysis suggested a causal effect of higher ADHD liability on higher BMI. However, this finding did not replicate across different datasets and were inconsistent across different Mendelian randomization estimators.

A recent systematic review and meta-analysis of 42 studies with clinical and population-based samples reported an association between obesity and

ADHD in children/adolescents and adults ¹². Longitudinal studies indicate that ADHD in childhood is associated with higher BMI and obesity risk in adulthood, suggesting that ADHD precedes BMI ^{16-18, 40}. This has led to hypotheses where ADHD triggers weight gain by deregulating eating behavior in several ways: (i) impulsivity would contribute to deficient inhibitory and delay aversion and, consequently, over-consumption ⁴¹, (ii) inattention would facilitate adhering to unhealthy dietary patterns ⁴¹⁻⁴⁴, (iii) organizational and attention difficulties would trigger compensatory mechanisms leading to compulsive eating and reduced caloric expenditure ^{45, 46}.

However, disentangling the direction of causal effects between conditions of high complexity and long latency is challenging in classical observational settings, including those of longitudinal design, due to issues of residual confounding and reverse causality. In our study, we used genetic instruments for both BMI and ADHD risk as proxies for exposure to these phenotypes in order to avoid issues with reverse causality (since germ-line genotypes precede phenotypes) and residual confounding (as genetic instruments tend not to be related to classical confounding factors) ⁴⁷. In contrast to the aforementioned large meta-analysis, we did not find robust evidence for an effect of ADHD liability on BMI. On the other hand, we did find consistent evidence for a risk-increasing effect of higher BMI on ADHD.

The mechanisms potentially involved in this direction are unknown and require further investigation. Sleep disruption has been suggested by the most recent systematic review and meta-analysis as a possible contributor for this association between obesity and ADHD ^{21, 22}. It is mainly based on the reports of higher frequency of short sleep duration, Delayed Sleep Phase Syndrome (SDPS) ²¹, and late circadian rhythm among both individuals with obesity and with ADHD ⁴⁸. According to this hypothesis, the discontinuation of sleep in obese individuals would lead to symptoms of ADHD ^{21, 22, 49, 50}. However, evidence supporting this is too incipient and whether sleep disruption could be a plausible mediator of the relation between BMI and ADHD, especially among children, remains to be elucidated.

Another possible mechanism is the proinflammatory state induced by obesity ⁵¹, which may be a risk factor for ADHD ⁵². In addition, chronic hyperglycemia may impair learning and memory processing ⁵², most commonly

through affecting the frontal and hippocampal regions responsible for attention, cognition and motor planning. Changes in these areas can lead to inattention, loss of emotions and behavioral inhibition, which may explain the risk of developing ADHD symptoms later⁵².

The strengths of our study include the large sample size, the use of bidirectional Mendelian randomization to estimate the effect between the phenotypes in both directions, and the use of extensive sensitivity analyses to evaluate robustness of our results to horizontal pleiotropy. Some limitations of this study should also be considered. As any other causal inference method, Mendelian randomization relies on assumptions, some of which are untestable. Assumption (i) – the relevance assumption – states that genetic instruments should be strongly associated with the exposure of interest. This is the only IV assumption that is fully testable. To avoid including weak instruments, we only selected independent genetic instruments that were strongly associated with the exposure ($P<5.0\times10^{-8}$) in large datasets (N= 55 374 for ADHD instruments and N=339 226 for BMI instruments).

Assumption (ii) – the independence assumption – refers to the fact that genetic instruments should not be related to confounding factors of the exposure-outcome association. Although genetic instruments are generally uncorrelated with classical confounding factors⁴⁷, assumption (ii) could be violated in case of population stratification where there are subgroups within the study population that have different frequencies of the alleles of interest and which concomitantly have different risk of having the outcome. To minimize population stratification bias, we restricted our analyses to only or predominantly European populations and used data from genome-wide association studies that strictly accounted for population structure (Supplementary Table 3).

Assumption (iii) – the exclusion restriction – states that genetic instruments should only affect the outcome through the exposure. This would be violated due to horizontal pleiotropy, where the genetic instruments affect both the exposure and the outcome through independent pathways. It is impossible to empirically rule out that horizontal pleiotropy is driving the results. However, our results were consistent across a series of sensitivity analyses using different Mendelian randomization methods that rely on different

assumptions about horizontal pleiotropy, thus strengthening causal inference ⁵³. These analyses revealed a consistent effect of BMI on ADHD, but inconsistent results in the opposite direction. We also stratified our analysis according to the putative pathway regulated by the mapped genes for each genetic variant (neuronal or other pathways) as one would expect that, if the association between BMI and ADHD was explained by a common shared neurological mechanism (e.g. dopaminergic pathways, reward system and satiety), results would be inflated for the stratum of instruments assigned to neuronal pathways compared to results for the other stratum. However, estimates were comparable suggesting that this is unlikely to explain our findings.

The fact that we have found stronger evidence for an effect of high BMI on ADHD risk than for an effect in the opposite directions should be interpreted with caution since many more genetic instruments were available to test the effect of BMI (N = 77 variants) than the effect of ADHD liability (N = 12 variants). Therefore, we cannot completely rule out the possibility that we were underpowered to detect modest effects of ADHD liability on BMI.

Genetic instruments tend to reflect lifelong differences in phenotypes and, therefore, Mendelian randomization studies cannot identify whether there is a critical timing for the effect of the exposure. Therefore, even though we investigated the effect of BMI at different life stages (childhood and adulthood), it should be noted that BMI is genetically correlated across these stages. Therefore, it is possible that the effect that we see for adulthood BMI might be in fact capturing an effect of BMI early in life or vice-versa. Similarly, as maternal and offspring genotypes are correlated, the estimated effects of own BMI on ADHD risk could be reflecting the effect of in utero exposure to high maternal BMI.

To the best of our knowledge, this is the first Mendelian randomization study to probe the bidirectional relation between BMI and ADHD. We found consistent evidence for an effect of high BMI on ADHD risk that was replicated in independent samples and robust to sensitivity analyses and inconsistent evidence for an effect in the opposite direction contrasting with findings from conventional observational studies. Further studies are needed to confirm these findings and to clarify potential mechanisms underlying this effect.

Acknowledgements/Funding:

TMS received a scholarship for a PhD's degree from the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (CAPES). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. MCB is supported by a UK Medical Research Council (MRC) Skills Development Fellowship (MR/P014054/1). FPH is supported by a Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) postdoctoral fellowship.

Conflict of interest:

L.A.R. has been a member of the speakers' bureau/advisory board and/or acted as a consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Medice, Novartis and Shire in the last three years. He receives authorship royalties from Oxford Press and ArtMed. He has also received travel awards from Shire for his participation in the 2018 APA meetings and from Novartis to take part of the 2016 AACAP meeting. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Janssen - Cilag, Novartis, and Shire.

Supplementary information is available at (International Journal of Obesity)'s website.

Figure Legends

Figure 1. Causal relationship between ADHD as exposure and BMI considering different datasets. Forest plots showing the effect of genetically enhanced ADHD (PGC) on BMI considering EGG data (n = 9 genetic instruments) (A); GIANT (n = 10 genetic instruments) (B); and UK Biobank (n = 9 genetic instruments) (C). The results are shown for three effect estimates of MR tests. Forest plots show each genetic variant with the 95% confidence interval of the estimate of weighted mode, MR-Egger, penalized weighted median and inverse weighted variance results.

Figure 2. Causal relationship between BMI as exposure ADHD considering different datasets. Forest plots showing the effect of genetically enhanced BMI (EGG) on ADHD (PGC) (n=16 genetic instruments) (A); and BMI (GIANT) on ADHD (PGC) (n=72 genetic instruments) (B). The results are shown for three effect estimates of MR tests. Forest plots show each genetic variant with the 95% confidence interval of the estimate of weighted mode, MR-Egger, penalized weighted median and inverse weighted variance results.

Figure 3. Causal relationship considering functional pathways derived from BMI instrumental variables as exposure. Forest plots showing the effect of genetically enhanced BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) for neurological pathways (n=42 genetic instruments) (A); and for other pathways (n=30 genetic instruments) (B). Forest plots show each genetic variant with the 95% confidence interval of the estimate of weighted mode, MR-Egger, penalized weighted median and inverse weighted variance results.

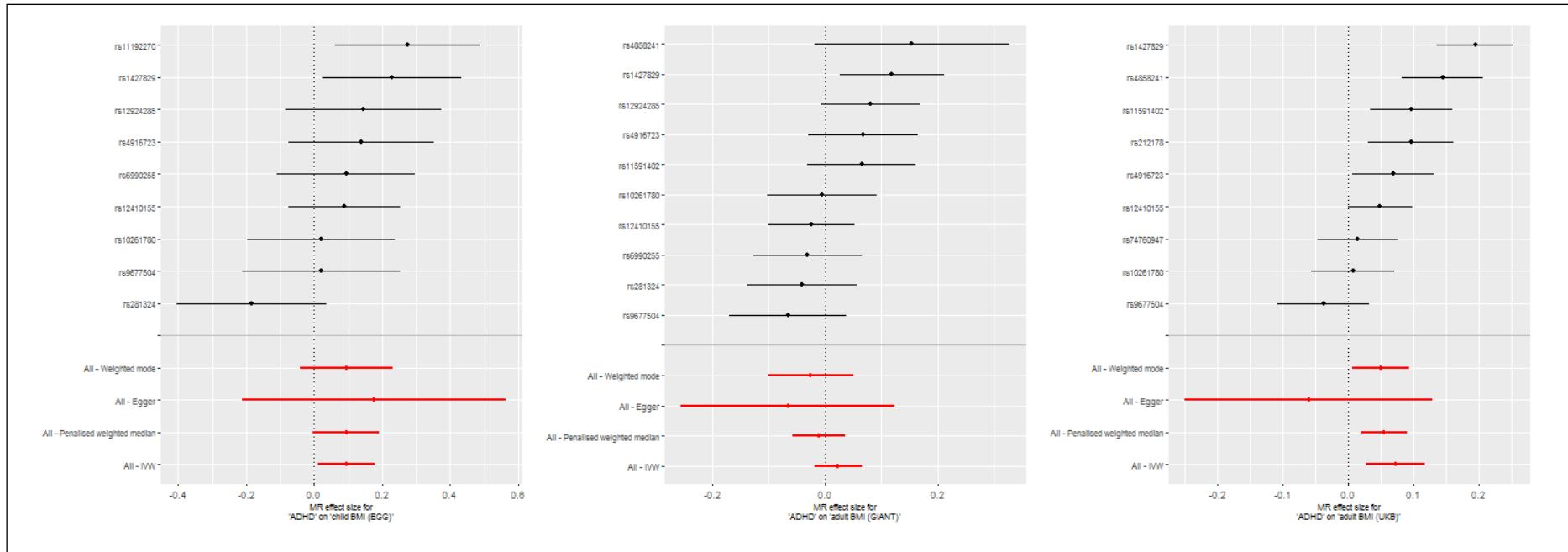


Figure 1. Causal relationship between ADHD as exposure and BMI considering different datasets. Forest plots showing the effect of genetically enhanced ADHD (PGC) on BMI considering EGG data ($n = 9$ genetic instruments) (A); GIANT ($n = 10$ genetic instruments) (B); and UK Biobank ($n = 9$ genetic instruments) (C). The results are shown for three effect estimates of MR tests. Forest plots show each genetic variant with the 95% confidence interval of the estimate of weighted mode, MR-Egger, penalized weighted median and inverse weighted variance results.

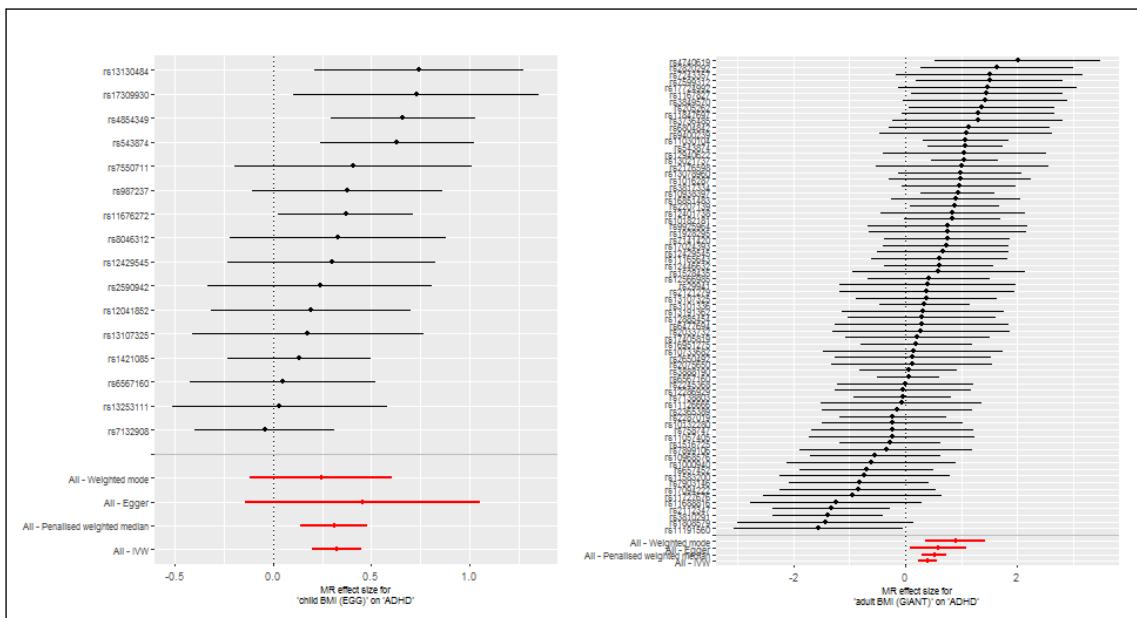


Figure 2. Causal relationship between BMI as exposure ADHD considering different datasets. Forest plots showing the effect of genetically enhanced BMI (EGG) on ADHD (PGC) (n=16 genetic instruments) (A); and BMI (GIANT) on ADHD (PGC) (n=72 genetic instruments) (B). The results are shown for three effect estimates of MR tests. Forest plots show each genetic variant with the 95% confidence interval of the estimate of weighted mode, MR-Egger, penalized weighted median and inverse weighted variance results.

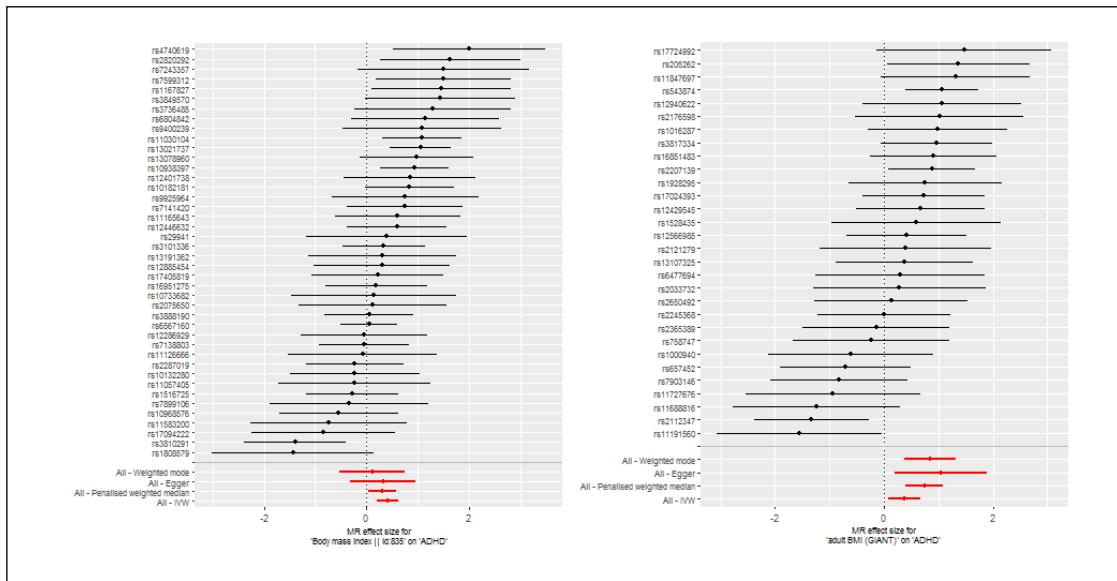


Figure 3. Causal relationship considering functional pathways derived from BMI instrumental variables as exposure. Forest plots showing the effect of genetically enhanced BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) for neurological pathways (n=42 genetic instruments) (A); and for other pathways (n=30 genetic instruments) (B). Forest plots show each genetic variant with the 95% confidence interval of the estimate of weighted mode, MR-Egger, penalized weighted median and inverse weighted variance results.

References

1. WHO. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. 2002.
2. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(9):748-52. Epub 2003/08/26.
3. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(12):1295-303. Epub 2012/10/17.
4. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and alcohol dependence*. 2012;122(1-2):11-9. Epub 2012/01/03.
5. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. Long-term criminal outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Criminal behaviour and mental health : CBMH*. 2013;23(2):86-98. Epub 2013/04/12.
6. Narad M, Garner AA, Brassell AA, Saxby D, Antonini TN, O'Brien KM, et al. Impact of distraction on the driving performance of adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):933-8. Epub 2013/08/14.
7. Maxson RT, Lawson KA, Pop R, Yuma-Guerrero P, Johnson KM. Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in a select sample of injured and uninjured pediatric patients. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(4):743-8. Epub 2009/04/14.
8. Dubnov-Raz G, Perry A, Berger I. Body mass index of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child neurology*. 2011;26(3):302-8. Epub 2010/10/12.
9. Lam LT, Yang L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(4):584-90. Epub 2007/01/11.
10. Byrd HC, Curtin C, Anderson SE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity in US males and females, age 8-15 years: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Pediatric obesity*. 2013;8(6):445-53. Epub 2013/01/18.
11. Yang R, Mao S, Zhang S, Li R, Zhao Z. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: A survey in Zhejiang Province, China. *BMC psychiatry*. 2013;13.
12. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Penalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):34-43. Epub 2015/09/01.
13. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery Of The First Genome-Wide Significant Risk Loci For ADHD. *bioRxiv*. 2017.
14. Albayrak O, Putter C, Volckmar AL, Cichon S, Hoffmann P, Nothen MM, et al. Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric*

- genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2013;162B(4):295-305. Epub 2013/03/28.
15. Du Rietz E, Coleman J, Glanville K, Choi SW, O'Reilly PF, Kuntsi J. Association of Polygenic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Co-occurring Traits and Disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2017.
16. Cortese S, Ramos Olazagasti MA, Klein RG, Castellanos FX, Proal E, Mannuzza S. Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1731-8. Epub 2013/05/22.
17. White B, Nicholls D, Christie D, Cole TJ, Viner RM. Childhood psychological function and obesity risk across the lifecourse: findings from the 1970 British Cohort Study. *International journal of obesity (2005)*. 2012;36(4):511-6. Epub 2012/01/12.
18. Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(4):425-36. Epub 2014/03/25.
19. Cortese S, Tessari L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity: Update 2016. *Current psychiatry reports*. 2017;19(1):4. Epub 2017/01/20.
20. Perez-Bonaventura I, Granero R, Ezpeleta L. The relationship between weight status and emotional and behavioral problems in Spanish preschool children. *Journal of pediatric psychology*. 2015;40(4):455-63. Epub 2014/12/17.
21. Vogel SW, Bijlenga D, Tanke M, Bron TI, van der Heijden KB, Swaab H, et al. Circadian rhythm disruption as a link between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and obesity? *Journal of psychosomatic research*. 2015;79(5):443-50. Epub 2015/11/04.
22. Cortese S, Vincenzi B. Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2012;9:199-218. Epub 2011/08/17.
23. Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1866-86. Epub 2017/01/22.
24. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol*. 2000;29(4):722-9. Epub 2000/08/03.
25. Hartwig FP, Bowden J, Loret de Mola C, Tovo-Rodrigues L, Davey Smith G, Horta BL. Body mass index and psychiatric disorders: a Mendelian randomization study. *Scientific reports*. 2016;6:32730. Epub 2016/09/08.
26. Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C, van der Valk RJ, Stergiakouli E, Chesi A, et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Human molecular genetics*. 2016;25(2):389-403. Epub 2015/11/26.
27. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. Epub 2015/02/13.
28. UKBiobank. "Rapid GWAS of thousands of phenotypes for 337,000 samples in the UK Biobank". Retrieved November 22, 2017, from <http://www.nealelab.is/blog/2017/7/19/rapid-gwas-of-thousands-of-phenotypes-for-337000-samples-in-the-uk-biobank>. 2015.

29. UK Biobank. Genotyping and quality control of UK Biobank, a large-scale, extensively phenotyped prospective resource. 2015 [cited 2017 November 22]; Available from: http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2014/04/UKBiobank_genotyping_QC_documentation-web.pdf.
30. . UK Biobank Genotype imputation and genetic association studies of UK Biobank, 2015 [cited 2017 November 22]; Available from: http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2014/04/imputation_documentation_May2015.pdf.
31. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. Epub 2015/10/04.
32. Arnold M, Raffler J, Pfeufer A, Suhre K, Kastenmüller, G. SNiPA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser. *Bioinformatics* first published online November 26, 2014 doi:10.1093/bioinformatics/btu779 OPEN ACCESS.
33. Machiela MJ, Chanock SJ. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2015;31(21):3555-7. Epub 2015/07/04.
34. Hemani G, Zheng J, Elsworth B, Wade KH, Haberland V, Baird D, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human genome. *Elife*. 2018;7. Epub 2018/05/31.
35. Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genetic epidemiology*. 2013;37(7):658-65. Epub 2013/10/12.
36. Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):512-25. Epub 2015/06/08.
37. Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, Burgess S. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic epidemiology*. 2016;40(4):304-14. Epub 2016/04/12.
38. Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *Int J Epidemiol*. 2017;46(6):1985-98. Epub 2017/10/19.
39. Zheng J, Haycock P, Hemani G, Elsworth B, Shihab H, Laurin C, et al. LD hub and MR-base: online platforms for performing LD score regression and Mendelian randomization analysis using GWAS summary data2016.
40. Aguirre Castaneda RL, Kumar S, Voigt RG, Leibson CL, Barbaresi WJ, Weaver AL, et al. Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Sex, and Obesity: A Longitudinal Population-Based Study. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(3):352-61. Epub 2016/02/09.
41. Davis C, Levitan RD, Smith M, Tweed S, Curtis C. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach. *Eating behaviors*. 2006;7(3):266-74. Epub 2006/07/18.
42. van Egmond-Frohlich AW, Weghuber D, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with physical activity, media time, and food intake in children and adolescents. *PloS one*. 2012;7(11):e49781. Epub 2012/11/21.

43. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*. 2006;36(2):159-65. Epub 2006/01/20.
44. Cortese S, Isnard P, Frelut ML, Michel G, Quantin L, Guedeney A, et al. Association between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(2):340-6. Epub 2006/05/31.
45. Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Muglia P, Basile VS, Jain U, et al. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):179-86. Epub 2003/10/16.
46. Schweickert LA, Strober M, Moskowitz A. Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a case report. *The International journal of eating disorders*. 1997;21(3):299-301. Epub 1997/04/01.
47. Smith GD, Lawlor DA, Harbord R, Timpson N, Day I, Ebrahim S. Clustered environments and randomized genes: a fundamental distinction between conventional and genetic epidemiology. *PLoS medicine*. 2007;4(12):e352. Epub 2007/12/14.
48. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *Journal of sleep research*. 1993;2(1):51-5. Epub 1993/03/01.
49. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Attention deficit and hyperactivity disorders*. 2015;7(1):1-18. Epub 2014/08/17.
50. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum: a review. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2005;26(4):312-22. Epub 2005/08/16.
51. Yang H, Youm YH, Vandamagsar B, Ravussin A, Gimble JM, Greenway F, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2010;185(3):1836-45. Epub 2010/06/29.
52. Chen HJ, Lee YJ, Yeh GC, Lin HC. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with diabetes: a population-based study. *Pediatric research*. 2013;73(4 Pt 1):492-6. Epub 2013/01/19.
53. Burgess S, Bowden J, Fall T, Ingelsson E, Thompson SG. Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2017;28(1):30-42. Epub 2016/10/18.

Supplementary Table 1. Genome index variants in the ADHD-associated loci identified in the Genome-Wide Association Study meta-analysis in the ADHD Psychiatric Genomics Consortium and the information used for each variant in other datasets.

Supplementary Table 2. Overlapping sample size between Psychiatric Genomics Consortium and Early Growth Genetics datasets and its characterization.

Supplementary Table 3. Classification of genetic variants according to Neural pathways or other pathways defined by the Genetic Investigation of Anthropometric Traits consortium.

Supplementary Table 4. Bidirectional two-sample Mendelian Randomization analyses estimating the causal effect of ADHD on BMI risk and vice-versa.

Supplementary Table 5. Bidirectional two-sample Mendelian Randomization analyses estimating the causal effect of BMI on ADHD risk.

Supplementary Figure 1. Scatter plots considering ADHD as exposure for different datasets. **a.** Scatter plot of ADHD (PGC) as exposure and BMI (EGG) as outcome (n=9 genetic instruments); **b.** Scatter plot of ADHD (PGC) as exposure and BMI (GIANT) as outcome (n=10 genetic instruments); **c.** Scatter of ADHD (PGC) as exposure and BMI in childhood (UK Biobank) as outcome (n=9 genetic instruments).

Supplementary Figure 2. Leave-one-out considering ADHD as exposure for different datasets. **a.** Leave-one-out of ADHD (PGC) as exposure and BMI (EGG) as outcome (n=9 genetic instruments); **b.** Leave-one-out of ADHD (PGC) as exposure and BMI (GIANT) as outcome (n=10 genetic instruments); **c.** Leave-one-out of ADHD (PGC) as exposure and BMI in childhood (UK Biobank) as outcome (n=9 genetic instruments).

Supplementary Figure 3. Scatter plots considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Scatter of BMI (EGG) as exposure in childhood and ADHD (PGC) as outcome (n=16 genetic instruments); **b.** Scatter of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome (n=72 genetic instruments).

Supplementary Figure 4. Leave-one-out considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Leave-one-out of BMI (EGG) as exposure in childhood and ADHD (PGC) as outcome (n=16 genetic instruments); **b.** Leave-one-out of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome (n=72 genetic instruments).

Supplementary Figure 5. Scatter plots considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Scatter of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for neurological pathways (n=42 genetic instruments); **b.** Scatter of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for other pathways (n=30 genetic instruments).

Supplementary Figure 6. Leave-one-out considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Leave-one-out of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for neurological pathways (n=42 genetic variants); **b.** Leave-one-out of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for pathways other (n=30 genetic variants).

Supplementary Table 1. Genome index variants in the ADHD-associated loci identified in the Genome-Wide Association Study meta-analysis in the ADHD Psychiatric Genomics Consortium and the information used for each variant in other datasets.

Locus	Chr	BP	Index genetic variant	A1	A2	A1 Freq	OR	P-value	Variants identified in EGG	Variants identified in UK Biobank	Variants identified in GIANT
1	1	44184192	rs11420276	G	GT	0.696	1.113	2.14×10^{-13}	rs12410155*	rs12410155*	rs12410155*
2	1	96602440	rs1222063	A	G	0.328	1.101	3.07×10^{-8}	NF	NF	NF
3	2	215181889	rs9677504	A	G	0.109	1.124	1.39×10^{-8}	rs9677504	rs9677504	rs9677504
4	3	20669071	rs4858241	T	G	0.622	1.082	1.74×10^{-8}	NF	rs4858241	rs4858241
5	4	31151456	rs28411770	T	C	0.651	1.09	1.15×10^{-8}	NF	NF	NF
6	5	87854395	rs4916723	A	C	0.573	0.926	1.58×10^{-8}	rs4916723	rs4916723	rs4916723
7	7	114086133	rs5886709	G	GTC	0.463	1.079	1.66×10^{-8}	rs10261780*	rs10261780*	rs10261780*
8	8	34352610	rs74760947	A	G	0.957	0.835	1.35×10^{-8}	rs6990255*	rs74760947	rs6990255*
9	10	106747354	rs11591402	A	T	0.224	0.911	1.34×10^{-8}	rs11192270*	rs11591402	rs11591402
10	12	89760744	rs1427829	A	G	0.434	1.083	1.82×10^{-9}	rs1427829	rs1427829	rs1427829
11	15	47754018	rs281324	T	C	0.531	0.928	2.68×10^{-8}	rs281324	NF	rs281324
12	16	72578131	rs212178	A	G	0.883	0.891	7.68×10^{-9}	rs12924285*	rs212178	rs12924285*

* Proxy for the index genetic variants.

Chr: Chromosome; BP: Base position; A1 Freq: Allele frequency (A1); OR: Odds Ratio; EGG: Early Growth Genetics; UK: United Kingdom; GIANT: Genetic Investigation of Anthropometric Traits; NF: Not found.

Supplementary Table 2. Overlapping sample size between Psychiatric Genomics Consortium and Early Growth Genetics datasets and its characterization.

Sample	N	%PGC	%EGG
Danish (Denmark)	1329	3,3	5,2
CHOP (USA)	524	0,9	1,5

PGC: Psychiatric Genomics Consortium; EGG: Early Growth Genetics; CHOP: Children's Hospital of Philadelphia.

Supplementary Table 3. Classification of genetic variants according to Neural pathways or other pathways defined by the Genetic Investigation of Anthropometric Traits consortium.

Biological category	Genetic Variants Identification
	Neural pathways
Neuronal Developmental processes	rs3101336; rs11165643; rs13078960; rs13191362; rs4740619; rs10733682; rs17094222; rs17094222; rs4256980; rs12286929; rs11057405; rs3736485; rs16951275; rs3888190; rs29941; rs2287019
Neurotransmission	rs13191362; rs1167827; rs10132280; rs3736485
Hypothalamic expression and regulatory function	rs13021737; rs1516725; rs17405819; rs4256980; rs11030104; rs3736485; rs3888190
Neuronal Expression	rs3849570; rs13191362; rs10968576
Other pathways	
Lipid biosynthesis and metabolism	rs2112347; rs1928295; rs3817334
Bone Development	rs16851483; rs11727676; rs205262; rs16951275; rs16951275; rs17724992
Mitogen activated protein kinase1/Extracellular signal-regulated kinases	rs16851483; rs4256980; rs3817334; rs16951275; rs12940622
JAK	rs3888190
Cyclic AMP	rs17024393; rs11030104
WNT Signaling	rs17094222; rs2287019
TGFbeta receptor signaling pathway	rs17724992
Ephrin Signaling	rs205262
Notch Signaling	rs3736485
Mitochondrial	rs13107325; rs17094222; rs3817334; rs3817334; rs3888190
Endocytosis/Exocytosis	rs543874; rs2121279; rs17001654; rs13191362; rs1167827; rs17094222; rs11057405; rs11057405; rs10132280; rs3736485; rs1000940
Retinoic Acid Receptors	rs17094222; rs17094222; rs3817334; rs3817334; rs12429545
Eye-related	rs17024393; rs2820292; rs10733682; rs17094222; rs17094222
Tumorigenesis	rs16851483; rs4256980; rs3817334; rs12429545; rs3736485
Apoptosis	rs2365389; rs13191362; rs1167827; rs4740619; rs17094222; rs3817334; rs11057405
Membrane Proteins	rs13021737; rs1167827; rs3817334; rs29941
Hormone metabolism/regulation	rs10182181; rs2176598; rs3888190
Purine/Pyrimidine cycle	rs17024393; rs2365389
Monogenic Obesity and/or Energy Homeostasis	rs4256980; rs11030104; rs3736485; rs7164727; rs3888190
Immune System	rs13078960; rs17094222; rs3817334; rs12286929; rs2075650
Limb Development	rs2207139; rs10733682
Ubiquitin pathways	rs1016287; rs1528435; rs205262; rs13191362
Glucose homeostasis and/or diabetes	rs3849570; rs3817334; rs12940622; rs2287019
Cell cycle	rs1016287; rs1167827; rs2245368; rs4256980; rs11057405; rs11057405; rs1558902
Nuclear trafficking	rs2820292; rs1167827; rs4256980; rs4256980
Muscle Biology	rs3849570; rs10938397; rs3817334; rs3888190
Prioritized by GRAIL/Putative coding variant annotation/ CNV/eQTL/DEPICT but not in above categories	rs1016287; rs205262; rs205262; rs1167827; rs1167827; rs2033732; rs4740619; rs3817334; rs1808579; rs17724992; rs2287019
Other mechanisms	rs12986742; rs17066856; rs4889606; rs6656785; rs879620; rs9579083; rs9926784

JAK: Janus kinase; Cyclic AMP: Cyclic adenosine monophosphate; TGF beta: Transforming Growth Factor beta; CNV: Copy Number Variant; eQTL: *Expression quantitative trait loci*; DEPICT: Data-Driven Expression Prioritized Integration for Complex Traits

Supplementary Table 4. Bidirectional two-sample Mendelian Randomization analyses estimating the causal effect of ADHD on BMI risk and vice-versa.

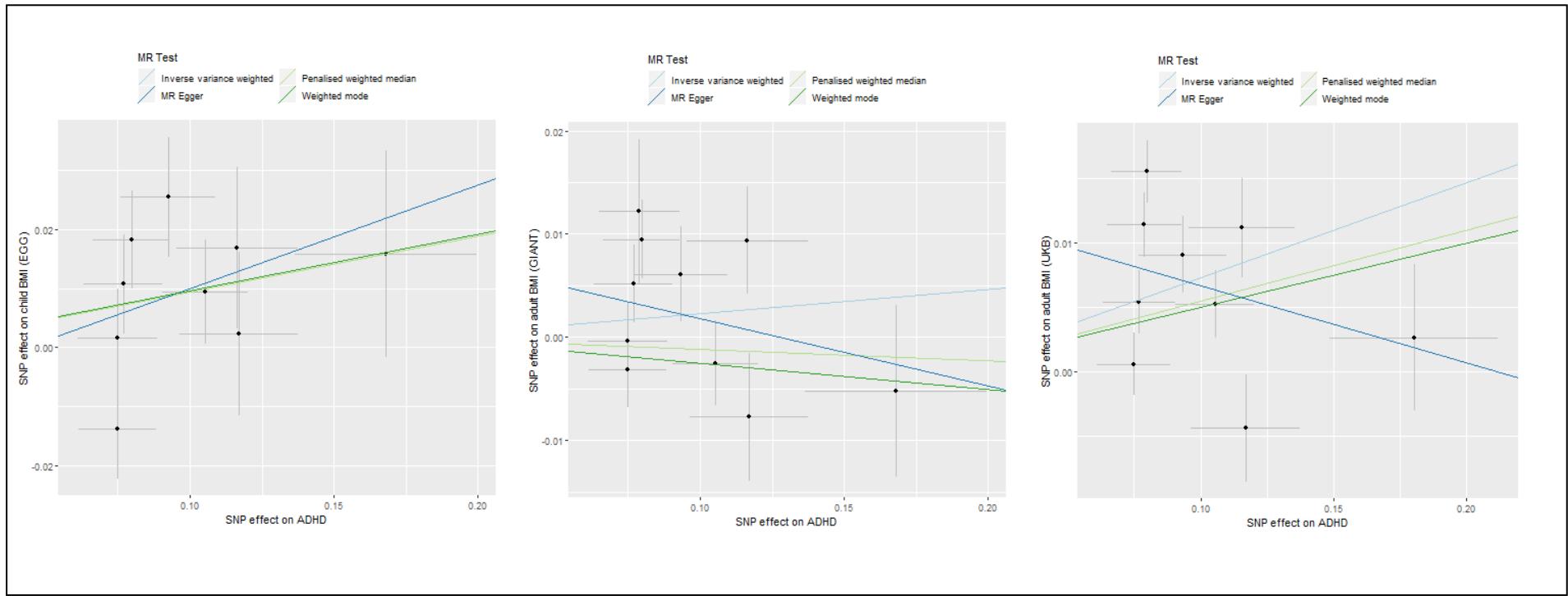
Exposure	Outcome	N SNPs	Inverse variance weighted (IVW)		Penalized weighted median		MR Egger		All-weighted mode	
			β (95% CI)	p	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
ADHD PGC	BMI EGG	9	0.095 (0.011 to 0.179)	0.025	0.093 (-0.001 to 0.188)	0.054	0.175 (-0.213 to 0.564)	0.406	0.095 (-0.040 to 0.231)	0.207
ADHD PGC	BMI GIANT	10	0.023 (-0.018 to 0.065)	0.280	-0.011 (-0.055 to 0.032)	0.618	-0.065 (-0.255 to 0.124)	0.518	-0.025 (-0.100 to 0.050)	0.531
ADHD PGC	BMI UK Biobank	9	0.073 (0.027 to 0.118)	0.002	0.054 (0.019 to 0.089)	0.002	-0.059 (-0.248 to 0.129)	0.554	0.049 (0.003 to 0.095)	0.066
BMI EGG	ADHD PGC	16	0.324 (0.198 to 0.449)	<0.001	0.310 (0.140 to 0.479)	<0.001	0.465 (-0.142 to 1.055)	0.157	0.243 (-0.099 to 0.587)	0.185
BMI GIANT	ADHD PGC	72	0.402 (0.228 to 0.575)	<0.001	0.516 (0.297 to 0.735)	<0.001	0.591 (0.084 to 1.099)	0.025	0.896 (0.357 to 1.434)	0.002

SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms; β : beta estimate; 95% CI: 95% confidence intervals.

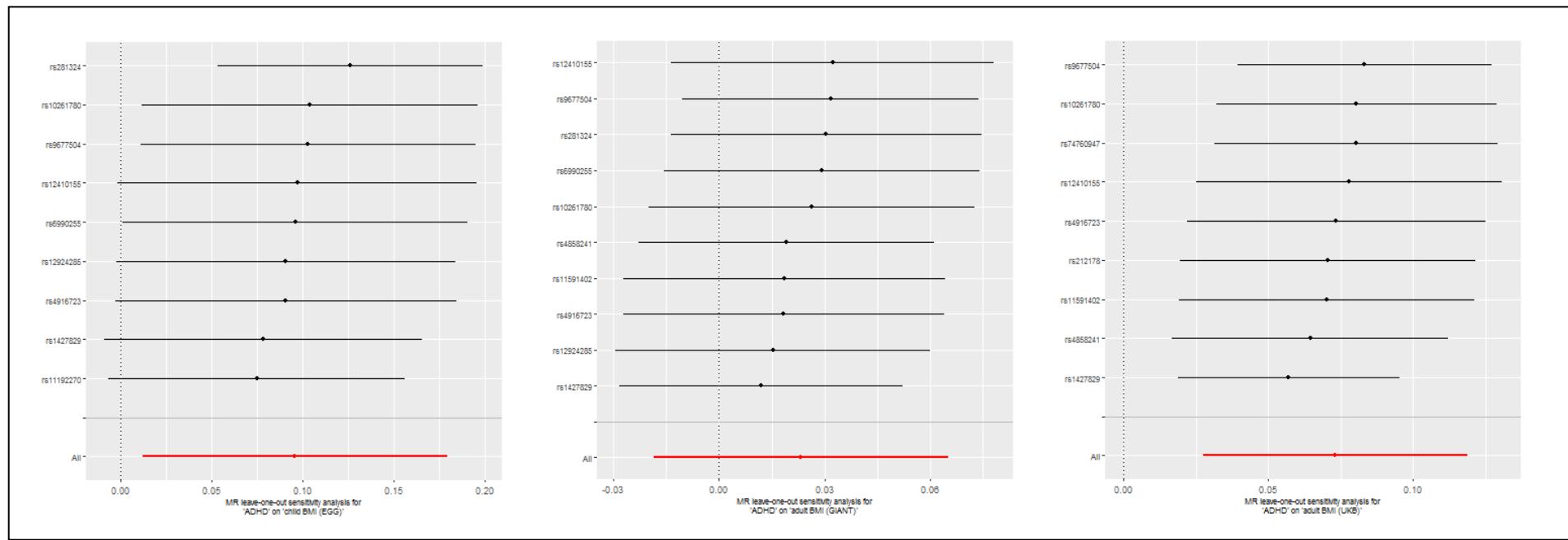
Supplementary Table 5. Bidirectional two-sample Mendelian Randomization analyses estimating the causal effect of BMI on ADHD risk.

Exposure	Outcome	N SNPs	Inverse variance weighted (IVW)		Penalized weighted median		MR Egger		All-weighted mode	
			β (95% CI)	p	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
BMI GIANT (neurological pathways)	ADHD PGC	42	0.415 (0.199 to 0.631)	<0.001	0.313 (0.042 to 0.584)	0.023	0.328 (-0.309 to 0.966)	0.318	0.112 (-0.524 to 0.750)	0.112
BMI GIANT (other pathways)	ADHD PGC	30	0.377 (0.082 to 0.673)	0.012	0.744 (0.394 to 1.094)	<0.001	1.044 (0.198 to 1.890)	0.022	0.852 (0.344 to 1.361)	0.002

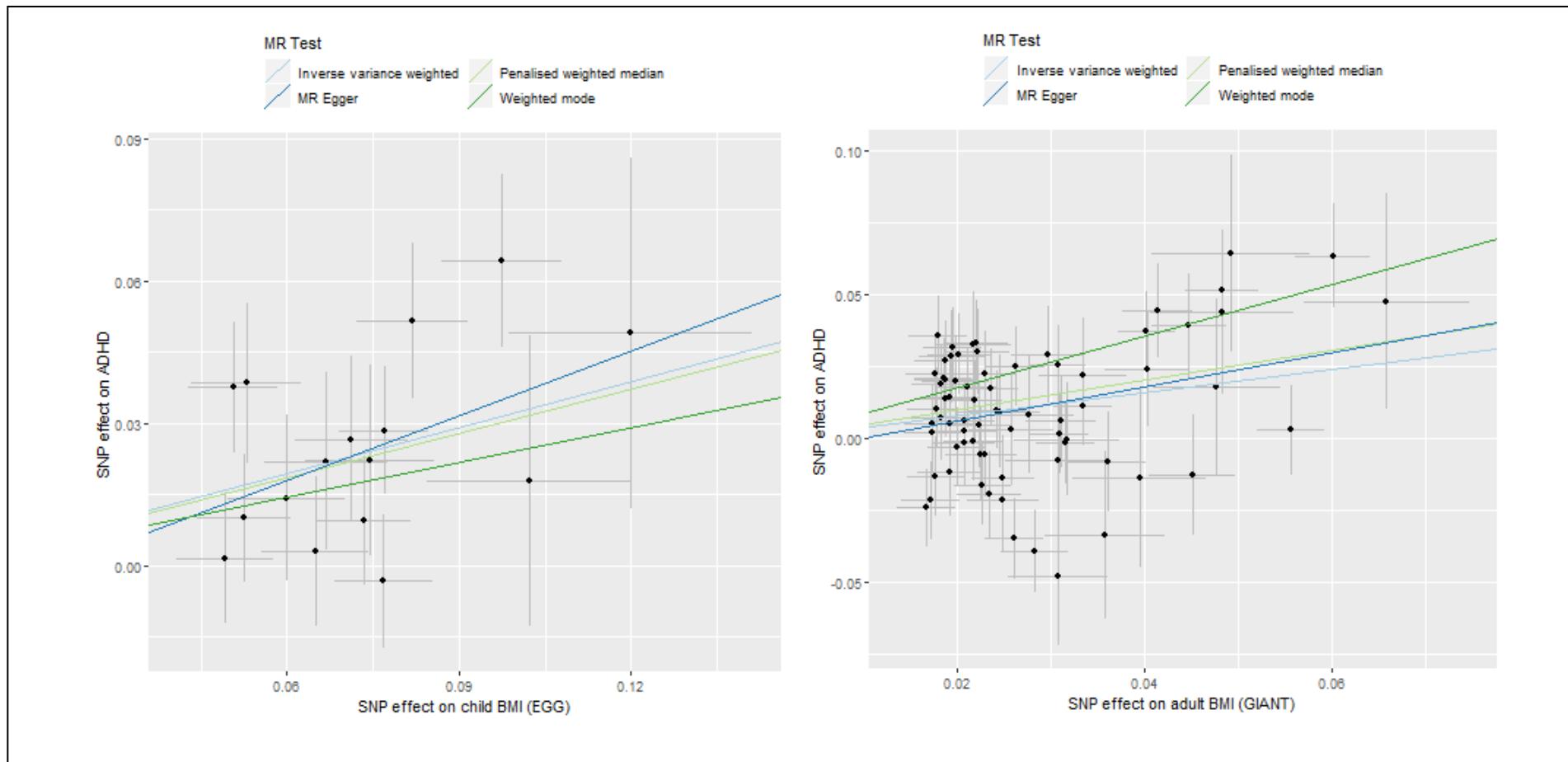
SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms; β : beta estimate; 95% CI: 95% confidence.



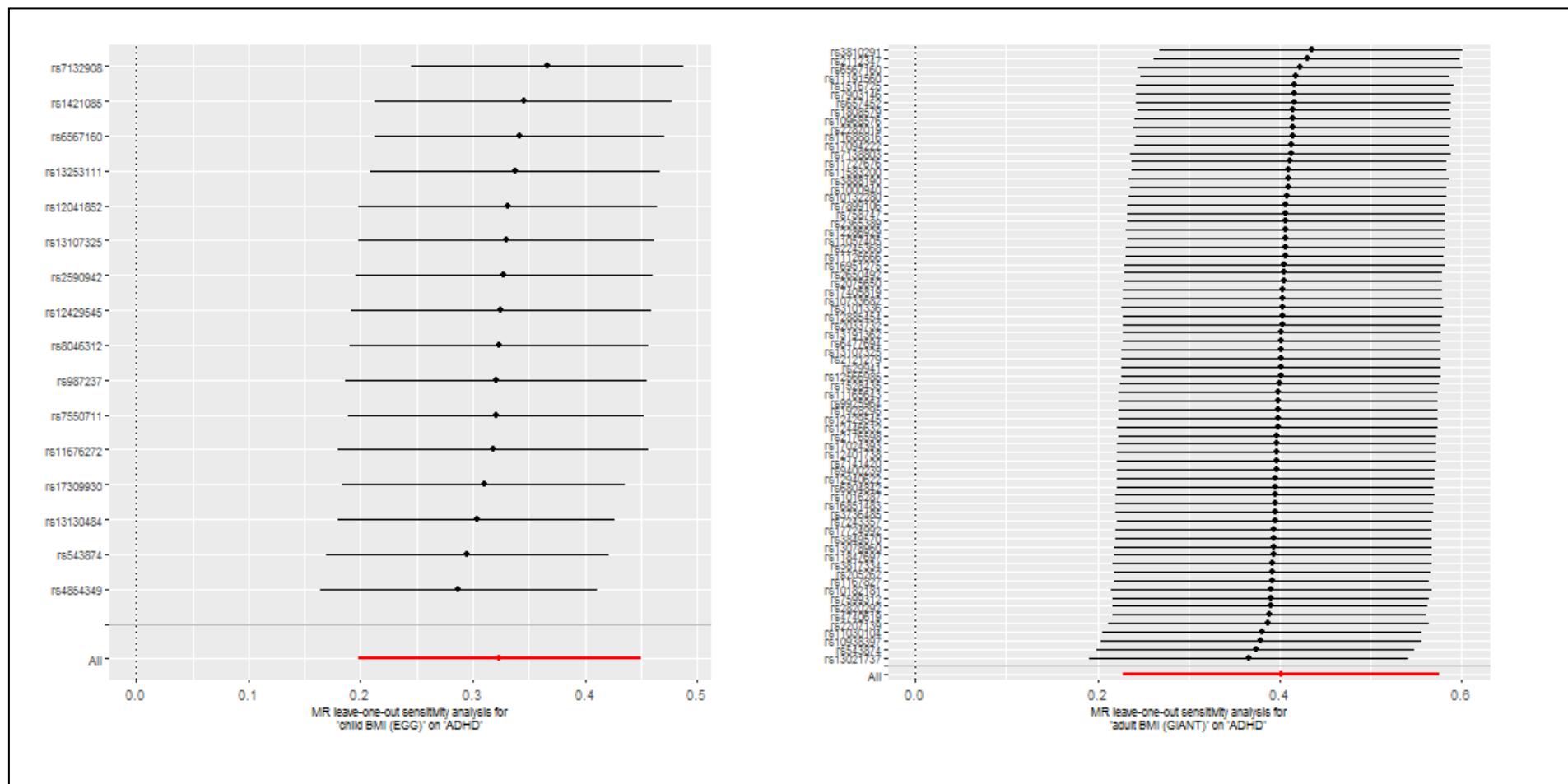
Supplementary Figure 1. Scatter plots considering ADHD as exposure for different datasets. **a.** Scatter plot of ADHD (PGC) as exposure and BMI (EGG) as outcome (n=9 genetic instruments); **b.** Scatter plot of ADHD (PGC) as exposure and BMI (GIANT) as outcome (n=10 genetic instruments); **c.** Scatter of ADHD (PGC) as exposure and BMI in childhood (UK Biobank) as outcome (n=9 genetic instruments).

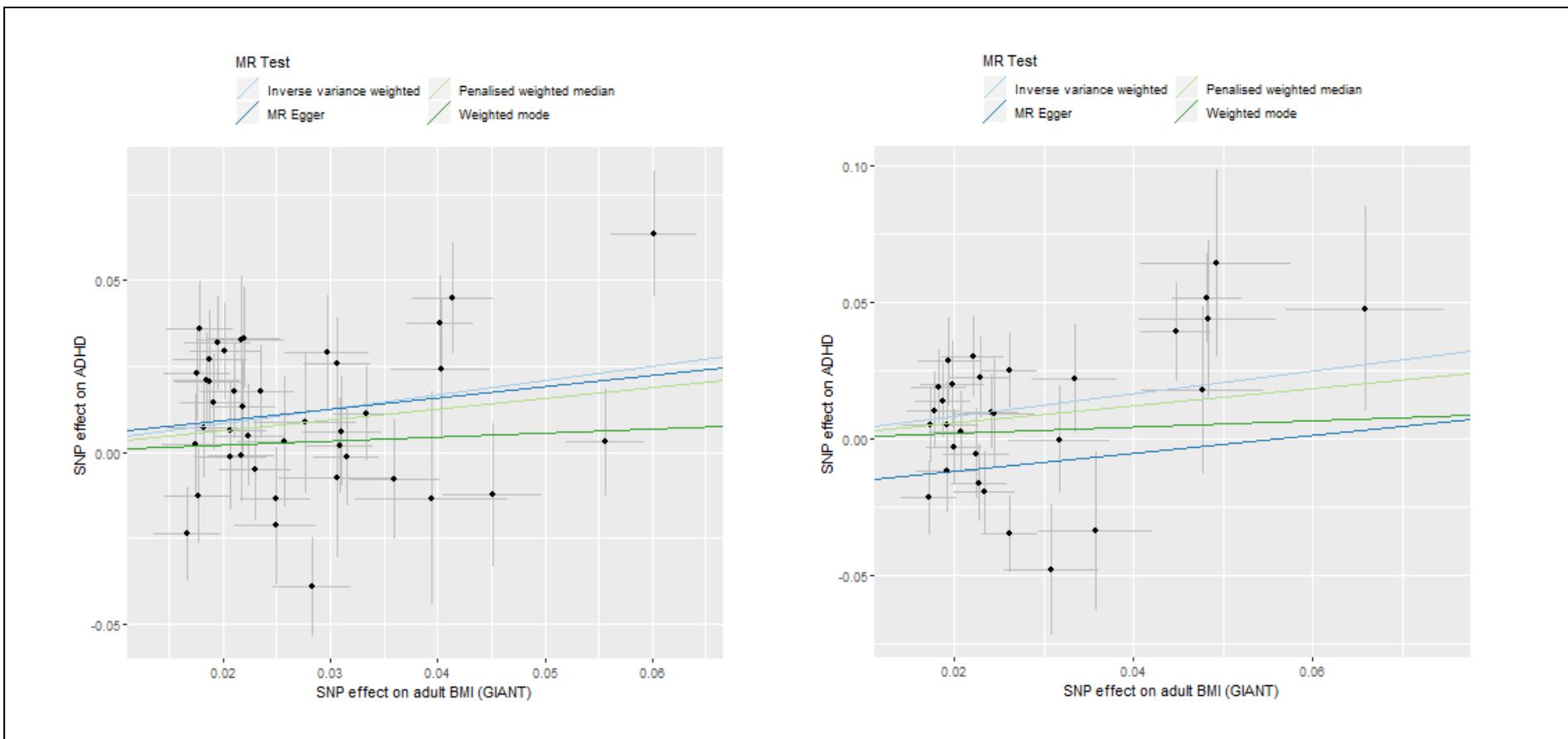


Supplementary Figure 2. Leave-one-out considering ADHD as exposure for different datasets. **a.** Leave-one-out of ADHD (PGC) as exposure and BMI (EGG) as outcome (n=9 genetic instruments); **b.** Leave-one-out of ADHD (PGC) as exposure and BMI (GIANT) as outcome (n=10 genetic instruments); **c.** Leave-one-out of ADHD (PGC) as exposure and BMI in childhood (UK Biobank) as outcome (n=9 genetic instruments).

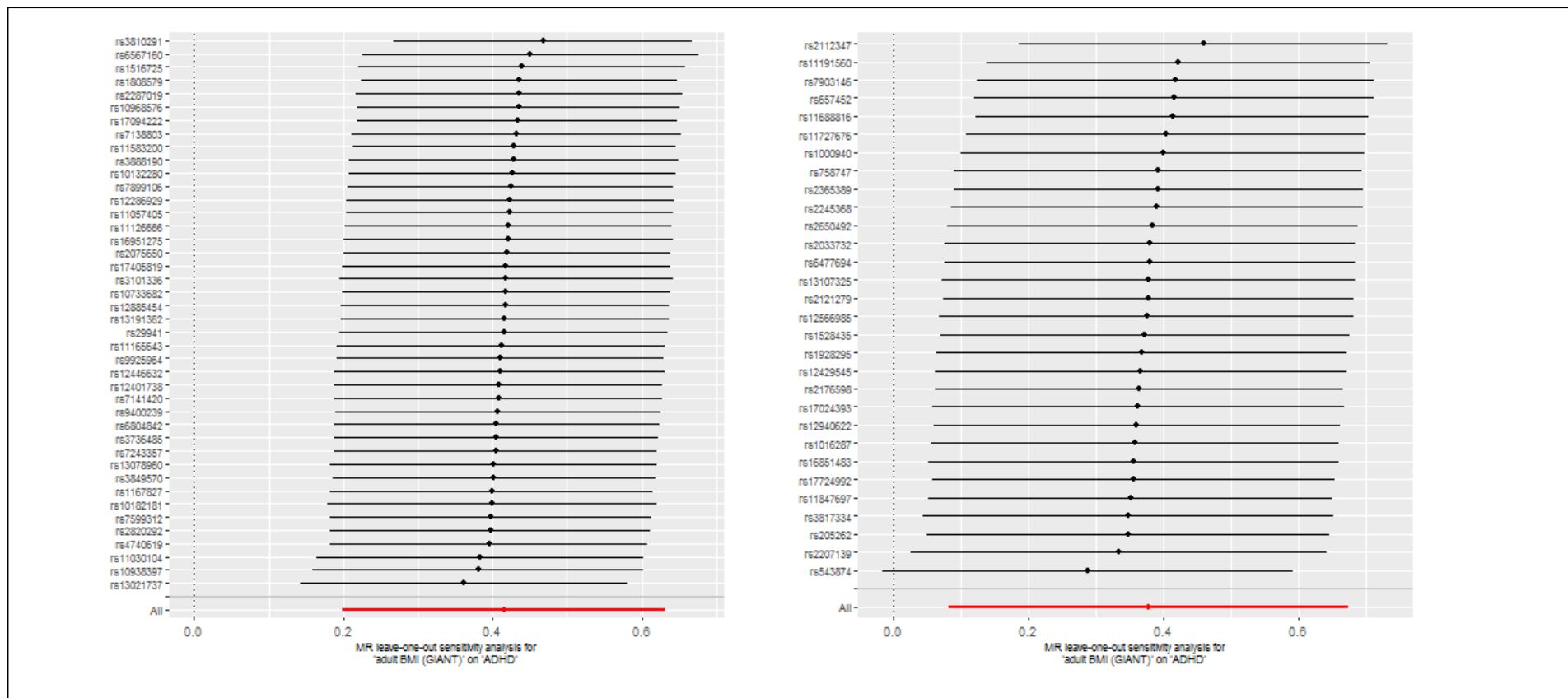


Supplementary Figure 3. Scatter plots considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Scatter of BMI (EGG) as exposure in childhood and ADHD (PGC) as outcome (n=16 genetic instruments); **b.** Scatter of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome (n=72 genetic instruments).





Supplementary Figure 5. Scatter plots considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Scatter of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for neurological pathways (n=42 genetic instruments); **b.** Scatter of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for other pathways (n=30 genetic instruments).



Supplementary Figure 6. Leave-one-out considering BMI as exposure for different datasets. **a.** Leave-one-out of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for neurological pathways (n=42 genetic variants); **b.** Leave-one-out of BMI (GIANT) as exposure and ADHD (PGC) as outcome for pathways other (n=30 genetic variants).

Artigo 2

Artigo submetido na revista Journal of Psychiatric Research

OBESITY AND ADHD: EXPLORING THE ROLE OF BODY COMPOSITION, GENETICS, AND REWARD SYSTEM

Thais Martins-Silva¹; Juliana dos Santos Vaz^{1,2}; Júlia Pasqualini Genro³; Mara Helena Hutz⁴; Christian Loret de Mola^{1,5}; Nina Roth Mota^{6,7}; Isabel Oliveira⁸; Denise Petrucci Gigante^{1,2}; Ricardo Tavares Pinheiro⁹; Eduardo Vitola^{10,11}; Eugenio Grevet^{10,11}; Bernardo L. Horta¹; Luis Augusto Rodhe^{12,13}; Luciana Tovo-Rodrigues¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas; Pelotas, Brazil

²Faculty of Nutrition, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

³Postgraduate Program in Bioscience, Universidade Fundação de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Porto Alegre, Brazil

⁴Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁵Post-graduate Program in Public Health, Universidade Federal de Rio Grande, Rio Grande, Brazil

⁶Radboud university medical center, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Department of Human Genetics, Nijmegen, The Netherlands

⁷Radboud university medical center, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Department of Psychiatry, Nijmegen, The Netherlands

⁸Institute of Biology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

⁹Postgraduate Program in Health and Behavior, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil

¹⁰Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

¹¹ADHD Out-patient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

¹²Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

¹³National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, São Paulo, Brazil

Correspondence: Luciana Tovo-Rodrigues

Postal address: Postgraduate Program in Epidemiology – Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 - 3º andar, Pelotas, RS, Brazil, Cep: 96020-220

Tel/fax +55 (53) 3284 – 1300

E-mail address: *luciana.tovo@gmail.com*

ABSTRACT

The association between obesity and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) has been extensively reported in the literature. However, the potential mechanisms underlying this association are not completely understood. This study aimed to test the association between body composition and ADHD and explore the possible genetic mechanisms that may be involved in this association. We used data from the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort at age 30-year follow-up (N=3,630). We first used logistic regression analysis to test whether body mass index (BMI), fat mass (FM), and fat-free mass (FFM) were associated with ADHD. We further tested the association between BMI polygenic risk score (BMI-PRS) and ADHD, as well as the role of the genes upregulated in the reward system using a gene-set association approach. BMI (odds ratio [OR] =1.05; 95% confidence interval [CI], 1.00-1.09; p=0.038) and FM (OR=1.04; 95% CI, 1.00-1.07; p=0.043) were associated with ADHD. The BMI-PRS was associated with ADHD ($OR_{PT:0.4}=1.65$; 95% CI, 1.02-2.65) at a nominal level. For gene-set analysis, the reward system genes were associated with BMI in subjects with high BMI genetic load considering the same P_T (p=0.014). The results suggested that BMI genetic liability may play a role in ADHD susceptibility, and the reward system genes may also be important in explaining this relationship.

Keywords: Attention Deficit-Hyperactivity Disorder; Body composition; Genetics.

HIGHLIGHT

- ADHD was associated with body composition, including higher BMI and higher fat mass;
- BMI genetic markers may play a role in ADHD susceptibility;
- The reward system genes may also be important in explaining this relationship.

1. INTRODUCTION

Evidence regarding the association between obesity and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) has emerged in the literature in the last few years. This association is well established in both children and adults (Cortese, 2019). A recent meta-analysis of 42 studies involving 728,136 individuals showed that the prevalence of obesity in adults with ADHD was markedly high, reaching around 70%, compared to adults without ADHD (Cortese et al., 2016).

Most of the studies to date have focused on body mass index (BMI) as an indicator for the diagnosis of obesity (WHO, 2000). Although this is a simple, low-cost, and easy-to-interpret method, it does not reflect the distribution of adipose tissue within the human body. Fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) more accurately capture the distribution of adipose tissue and have been associated with a differential risk of developing cardiovascular and metabolic diseases (Link and Reue, 2017; Lu et al., 2016). A few studies considering body composition have shown that increased FM (Bowling et al., 2018), higher thigh circumference (Ptacek et al., 2009), and higher tricep and subscapular skinfold percentiles (Gungor et al., 2016) are associated with ADHD in children, although one study reported a higher prevalence of malnutrition associated with ADHD (Sha'ari et al., 2017). This finding demonstrates that this relationship has not yet been fully elucidated. In adults, the relationship between these factors is largely unknown.

Genetic mechanisms common to both conditions have been suggested in the literature using cross-disorder genetic approaches. The ADHD Polygenic Risk Score is associated with BMI in UKBiobank samples (Du Rietz et al., 2018). BMI-specific markers are associated with ADHD in clinical samples (Albayrak et al., 2013). An important genomic correlation between ADHD and obesity-related traits has been observed using the European ancestry population (Demontis et al., 2019). In terms of causality, a recent Mendelian randomization study published by our group also suggests a positive effect of obesity on ADHD susceptibility, reinforcing the need to better explore obesity-related genes in the ADHD phenotype (Martins-Silva et al., 2019). Regarding potential mechanisms, a recent cross trait meta-analysis showed that dysregulation of the chatecolaminergic system, which is known to play an important role in ADHD neurobiology (Seymour et al., 2015), might be a

potential mechanism linking both conditions (Mota et al., 2020), and its imbalance may be involved in overeating and obesity (Volkow et al., 2011). The reward system may be a possible link between both the conditions. It is possible that other genes expressed in the reward system brain regions, in addition to those related to chatecholaminergic functions (Bloch et al., 2003), may also contribute to the link between the disorders. Therefore, investigating the role of genes highly expressed in the brain reward system as a whole may provide additional relevant information to support the relationship between ADHD and obesity.

In this study, we aimed to better investigate the role of body composition in ADHD etiology in the 1982 Pelotas (Brazil) Birth cohort using the following two approaches: (i) testing the association of body composition measurements (BMI, FM, and FFM) with ADHD at 30 years; and (ii) testing the role of BMI genetic factors on ADHD using the polygenic risk score (PRS) and the role of upregulated genes in the brain reward system in the ADHD-BMI relationship using gene-set analysis.

2. METHODS

2.1. Participants

This study uses data from the 1982 Pelotas Birth Cohort. In 1982, all maternity hospitals in Pelotas, a Southern Brazilian city, were visited daily and all births were noted. The 5,914 liveborn babies whose families lived in the urban area of the city were examined, and their mothers were interviewed soon after delivery. These subjects were followed-up on several occasions. The current study used data from the baseline and 30-year assessments. The cohort methodology has been described previously (Horta et al., 2015). At 30 years of age, all participants were contacted, reaching an attrition rate of 68.1% (n=3,701) (Horta et al., 2015). The sample size included in this study is shown in Figure 1. For this study, 803 participants who did not have genetic data and 71 underweight participants (BMI <18.5 kilograms (kg)/m²) were excluded to satisfy the assumptions for data modeling (this data modeling required a linear relationship between exposure and outcome). For specific body composition analyses, 287 patients who did not have a body composition assessment were

excluded. Thus, 2,697 participants were included in the observational analysis (2,580 participants for testing the association between BMI and ADHD, and 2,494 participants for testing the association between FM, FFM, and ADHD). In the genetic analysis, 2,681 participants were included (Figure 1).

2.2. ADHD

ADHD was assessed using a structured interview that included 18 questions using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) criteria (APA, 2013). Initially, all participants were screened based on the World Health Organization ADHD Self-Report Scale (ASRS) (Kessler et al., 2005). A cut-off point of two was applied when conducting screening in this cohort to increase sensitivity. Any subject with two or more positive answers to the first six questions was considered positive for screening and answered 12 additional questions about the 12 remaining ADHD symptoms. To assess symptom pervasiveness, the subjects were asked if they had symptoms in at least two of the three main settings: home, social, and work/school environments. The presence of ADHD symptoms before age 12 was also assessed through self-reporting. Clinical impairment specifically related to ADHD was measured using a question answered by the subjects at the end of the ADHD section of the assessment interview.

2.3. Body composition

Weight was measured using scales connected to an air plethysmography displacement unit (BOD POD® Gold Standard - Body Composition Tracking System) with 10-g precision. Height was measured using a wooden stadiometer with 0.1-cm precision and a maximum amplitude of 2 m. BMI was calculated by taking the person's weight in kilograms and dividing it by the square of their height in meters squared [(Kg)/(m²)].

FM and FFM were assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) [Lunar Prodigy Advance – GE, Germany (Ellis, 2000)] and were both expressed as a percentage. The equipment was calibrated at the beginning of each work day, following the manufacturer's recommendations. To perform the measurements, participants remained in the supine position, barefoot, and wearing light and tight-fitting clothes, without earrings, piercings, or any metallic

objects.

2.4. DNA sample

Blood samples were collected during the 22-year follow-up. DNA was extracted from venous blood (Horta et al., 2015) using the salting-out technique based on the protocol established by Miller *et al.*, (1988) (Miller et al., 1988). DNA samples were genotyped for approximately 2.5 million single nucleotide polymorphisms (SNPs) using an Illumina (CA, USA) HumanOmni2.5-8v1 array. For the non-genotyped genetic variants, imputation was performed based on data from the overall population of the 1000 Genomes Project as a reference panel (Abecasis et al., 2012). Imputation was performed using SHAPEIT (O'Connell et al., 2014) and IMPUTE2 (Delaneau et al., 2013). For autosomal variants, 1000 Genomes Phase I integrated haplotypes (December 2013 release) were used.

Genomic ancestry estimation was based on approximately 370,000 SNPs mutually available for the Pelotas cohort and selected samples (used as reference panels) of the HapMap and Human Genome Diversity Project (HGDP) (Thorisson et al., 2005). The *ADMIXTURE* (Alexander et al., 2009) program was used to estimate individual genomic ancestry. The results were used to estimate the individual proportions of European, African, and Native American ancestry.

2.5. BMI – polygenic risk score (BMI-PRS)

Prior to creating the PRS, imputed and genotyped SNPs were filtered to include only those with (i) <2% missing genotypes, (ii) imputation quality score (INFO) ≥ 0.8 , (iii) minor allele frequency (MAF) ≥ 0.01 , and (iv) a Hardy-Weinberg equilibrium deviation with p-value $>1\times10^{-6}$, using PLINK 1.9 (Purcell et al., 2007). After the application of the quality control filters, 5,760,740 variants were retained for PRS analysis. Only autosomal variants were included.

BMI-PRS were created based on SNPs present in The Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) (Locke et al., 2015) for individuals of European ancestry. We included a range of PRSs at increasingly liberal significance p-value thresholds (PT) (5×10^{-8} ; 0.05; 0.2; 0.4; 0.5) (Euesden et al., 2015). For PRS calculation, we used the genetic additive

model, using the sum of the weighted effect alleles for independent markers across the genome. The MHC region (chr6: 26-33M) was removed. Independent SNPs were classified based on a 250-kb window and 0.1 r^2 linkage disequilibrium criteria. The PRS was constructed using PRSice 2.2.1 (Euesden et al., 2015).

2.6. Reward system gene-set

To construct the set of genes involved in the reward system, we used the data deposited in the Human Allen Brain Atlas Project, a multimodal atlas of gene expression and anatomy comprising an array-based dataset of gene expression in specific brain regions (Hawrylycz et al., 2012). In the gene set, we included genes upregulated in the nucleus accumbens and ventral tegmental area (VTA) regions, which are classic regions involved in the reward process (Volkow et al., 2011), compared to the brain as a whole. In the gene-set approach, we included genes upregulated (fold change of 10x) compared to their expression in the whole brain for at least one gene probe and with annotation in the MAGMA (de Leeuw et al., 2015) program. Although this threshold was defined arbitrarily, since there is no other validated approach in the literature, it was performed prior to any analyses, and it was the only threshold tested. Genes in sex chromosomes and those not annotated in the MAGMA were excluded. A total of 76 genes were included in the gene-set approach (Supplementary Table 1).

2.7. Covariables

The sample were described according to the following variables: maternal and family characteristics at birth—mother's age in years (19, 20-24, 25-29, ≥ 30), education in years (0-4, 5-8, ≥ 9), number of pregnancies (1, 2, ≥ 3), smoking during pregnancy (yes or no), and total family income normalized to minimum wages (0-1, 1.1-3, 3.1-6, ≥ 6.1); and participant characteristics—sex (male or female), birth weight in kg (<2.500, 2.500–2.999, 3.000–3.499, 3.500–3.999, ≥ 4.000), and genomic ancestry percentage. The variables were categorized to describe the sample, but were used as continuous values for adjustment in the regression models to test the association between body composition and ADHD. For the genetic association analysis, sex and the first 10 principal components were included as covariables. Principal component

analysis was based on the whole genomic dataset and was performed using PLINK1.9 (Purcell et al., 2007).

2.8. Statistical analysis

2.8.1. Body composition and ADHD association

We performed crude and adjusted logistic regression models to test the association between body composition measurements (BMI, FM, and FFM percentage) as the exposure and ADHD at 30-years of age as the outcome. The results were expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).

2.8.2. BMI-PRS and ADHD association

The association between BMI-PRS and ADHD was tested using a binary logistic regression. The results are shown as the OR and 95% CI. For sensitivity analysis, we tested whether the BMI-PRS was associated with BMI, FM, and FFM using linear regression. The results are shown as the beta regression coefficient (β) and 95% CI. The score outputs (from PRSice 2.2.1) were exported to Stata 14 (Stata Corporation, CollegeStation, USA) where they were standardized to z-scores.

To indicate the prediction ability of each tested PRS, R-squared (R^2) and Pseudo- R^2 statistics for linear and logistic regressions were used, respectively. These statistics were calculated through the difference between the full model (including exposure and covariates) and the null model (covariates only). For performing the genetic analysis, we used correction by false discovery rate (FDR) for multiple comparisons, using the RStudio software “*stats*” package.

2.8.3. Reward System gene-set analysis

This analysis aimed to explore a potential biological mechanism associated with BMI that was simultaneously highly relevant for ADHD. We then tested the association between the genes upregulated in the reward system and BMI using a gene-set approach, and also considered the BMI-PRS, which has a greater effect on ADHD. Given that BMI is a trait that has an important environmental component, we split the sample into two groups with the goal of

detecting individuals with a higher genetic predisposition for obesity. We assumed that if the genetic link between ADHD and BMI was related to the reward system, this link would be stronger in individuals with a higher genetic load for obesity than those without it. Accordingly, the individuals were split into two groups based on BMI-PRSSs with the strongest association with ADHD: (i) individuals with a higher genetic risk for increased BMI (those with values above the mean), and (ii) individuals with a lower genetic risk for increased BMI (those with values below the mean). Again, this threshold was defined arbitrarily, since there is no other validated approach in the literature, but it was defined prior to any analyses and it was the only threshold tested. The effect of the gene-set on BMI was independently tested in both groups using the competitive model. The p-threshold with the strongest association with ADHD was used for this analysis. This analysis was performed with the MAGMA (de Leeuw et al., 2015) program, using the linear regression model implemented in the software and a 5-kb window upstream and downstream of each gene. The analysis was also adjusted for the 10 first principal components and sex.

2.9. Ethics Committee

The study was approved by the Ethics Committee of the School of Medicine of the Universidade Federal de Pelotas/Pelotas/Brazil, and an informed consent form was signed by all participants.

3. RESULTS

3.1. Sample characteristics

The maternal and individual characteristics of the participants at birth and at 30 years of age are shown in Table 1. At 30 years of age, for the participants included in this study, the prevalence of ADHD was 2.0% and that of obesity was 24%. The mean BMI, FM, and FFM were 27.0 (5.63) kg/m², 32.3% (0.22), and 63.9% (0.20), respectively (Table 1).

3.2. Body composition and ADHD association

ADHD was associated with BMI and FM in our sample. In the adjusted models, an increase of one point in the BMI scale increased the odds of

presenting with ADHD by approximately 5% (OR=1.05; 95% CI: 1.00-1.09; $p=0.038$). Each increase of 1 percentage point (pp) in the percentage of FM increased the odds of presenting with ADHD by approximately 4% (OR: 1.04; 95% CI: 1.00-1.07; $p=0.043$). Regarding the association of FFM with ADHD, although its direction and effect was consistent with the other measurements, there was no association (Table 2).

3.3. BMI-PRS and ADHD association

The OR for ADHD increased as the number of SNPs included in the BMI-PRS increased. With the increase of SNPs in BMI-PRS, the R^2 revealed an increase in the model's ability to predict ADHD, ranging from 0.1% to 0.8%. The strongest association was found with a p-value threshold of 0.4 (OR: 1.65; 95% CI: 1.02-2.65; $p=0.044$), although it did not show an association after FDR correction (Table 3). Our sensitivity analyses showed that the BMI-PRS was positively associated with BMI and other body composition measurements at 30 years of age (Supplementary Table 2).

3.4. Reward System gene-set analysis

The BMI-PRS $P_{T=0.4}$ showed the strongest association with ADHD, and it was then used to classify the sample into two subgroups: subjects with high and low genetic load for BMI ($n=1,151$ and $n=1,574$, respectively). In the case of individuals with a higher genetic predisposition for BMI increase, or those with values above the mean, the reward system gene-set was associated with BMI ($p=0.014$). Contrastingly, for individuals with lower genetic predisposition for BMI increase, or those with values below the mean, the BMI was not associated with the reward system gene-set ($p=0.608$).

4. DISCUSSION

In this study, we showed that BMI and FM were associated with ADHD at 30 years of age. We also showed that the BMI-PRS led to an increase in the odds of having ADHD before correction, suggesting a possible effect of BMI liability on ADHD etiology. Variants in genes with high expression in the reward system brain regions seem to be important for explaining the liability for BMI in our sample, suggesting a possible mechanism that links BMI and ADHD.

Evidence from cross-sectional (Davis et al., 2006; de Zwaan et al., 2011;

Fuemmeler et al., 2011; Pagoto et al., 2009; Strimas et al., 2008) and case-control studies, along with clinical samples (Dempsey et al., 2011; Docet et al., 2012; Nazar et al., 2014; Van der Oord et al., 2018), revealed a positive association between obesity and ADHD in adults, similar to what we observed in this study. This is still a relevant topic in terms of ADHD comorbidities, since obesity is responsible for increasing the risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer (Pi-Sunyer, 1998). In contrast, most of these studies used BMI as an obesity measure, and BMI does not reflect the distribution of adipose tissue to discrete compartments within the human body, which is associated with differential risks for the development of cardiovascular and metabolic disease (Link and Reue, 2017). A few studies have explored the relationship between ADHD and body composition (apart from BMI) in children, and a longitudinal study (Bowling et al., 2018) has found a positive association between ADHD and FM using DXA body assessment, while a cross-sectional study (Ebenegger et al., 2012) has found a negative association using bioimpedance. Thus, the role of FM, apart from BMI, is still unclear. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between body composition and ADHD in adults. We found a major effect of fat mass on ADHD, suggesting an increase in inflammatory processes and a possible increase in the risk of ADHD symptoms in individuals with obesity, an association that has previously been demonstrated (Cortese et al., 2019).

The recent Mendelian Randomization study published by our group also supports a positive effect of obesity on ADHD susceptibility (Martins-Silva et al., 2019). Consistent with these results, in the present study, we found that BMI-PRS was nominally associated with ADHD, suggesting that BMI genetic markers may contribute to ADHD susceptibility. Notably, the score is a suitable marker for body composition in our sample, since it is associated with BMI, FM, and FFM. These findings are in accordance with those reported by Albayrak et al., (2013) (Albayrak et al., 2013), who tested the association between 32 loci associated with BMI in ADHD and identified two BMI markers associated with ADHD. Moreover, mutations in the melanocortin-4 receptor gene (*MC4R*), which is the most commonly known monogenic cause of human obesity, were also associated with ADHD symptoms (Lenard and Berthoud, 2008). Therefore, our results suggest that molecular regulation of obesity may also be involved in

susceptibility to ADHD. However, we cannot discard the potential effect of ADHD on obesity. Du Rietz *et al.*, (2018) (Du Rietz et al., 2018) showed that the association in the other direction with PRS-ADHD significantly and positively predicted BMI.

There is evidence that brain circuits aside from those regulating hunger and satiety might be involved in food consumption and obesity (Rolls, 2008). It has been suggested that these limbic regions, which are involved in the food reward system (Volkow et al., 2011), may be impaired in excessive eating obesity-related behavior and might lead to an imbalance in the control of pre-potent responses (Volkow et al., 2011). Higher BMI has already been found to lead to higher levels of binge eating and overeating in a Mendelian Randomization study (Reed et al., 2017). Regarding association with ADHD, it has been suggested that compulsion related to eating disorders could contribute to or manifest itself as the impulsivity common to ADHD, or could trigger symptoms of inattention and hyperactivity among these individuals (Cortese and Vincenzi, 2012). Binge eating, as well as substance abuse and gambling, could reflect a biological change in the common reward system among individuals with ADHD (Blum et al., 1995). Davis *et al.*, (2006) (Davis et al., 2006) suggested that hyperpalatable foods (e.g., those with a high load of sugars and fats) are a primary reward, with the phenotypes related to excessive eating known to involve motivation and to be related to regions within the dopaminergic pathways. Indeed, unhealthy eating patterns have been found to be a risk factor for ADHD in a recent meta-analysis (Del-Ponte et al., 2019). In addition, Mota *et al.*, (2020) (Mota et al., 2020) found a positive association of the dopaminergic gene set with ADHD ($p=5.81\times10^{-3}$) and BMI ($p=1.63\times10^{-5}$). In this study, we provided further evidence in an independent and population-based sample that the reward system may play a role in the ADHD-BMI association.

In our study, association with the reward system gene-set suggests that the role of the reward system in BMI may be different and more pronounced in the group at higher genetic risk for BMI. Taking into consideration the association between BMI and ADHD and the suggestive relevance of the BMI genetic factors for ADHD, it is possible that the association between BMI and ADHD is led, at least partially, by the reward system. Accordingly, the lack of

association between other BMI-PRS thresholds and ADHD may be a result of a lack of statistical power in our sample and/or that the BMI-PRS is associated with the reward system instead of ADHD *per se*, considering that not all subjects with ADHD would have deficits regulated by the reward system genes. However, we did not possess observed data on the reward system. Further studies exploring brain alterations would help to explore this question. Notably, although rewards may play a crucial role in linking obesity and ADHD, the role of mechanisms related to lipid biosynthesis and metabolism, bone development, and other pathways have also been suggested as being important and should be explored in further studies (Martins-Silva et al., 2019).

This study has some limitations. First, our results were based on a limited number of individuals with ADHD, and we cannot rule out power issues in the analyses. Second, we relied on self-reported ADHD symptoms during childhood for diagnosing ADHD and no collateral information was assessed for current ADHD symptoms. However, this represents the realities found in the majority of clinical settings worldwide (Faraone et al., 2015). Another limitation is the lack of transferability of results from European ancestry populations to those of other ancestries, especially an admixed population such as the Brazilian population (Grinde et al., 2019). Several genetic factors, such as LD patterns, allele frequencies, and effect sizes, may vary across populations, at least for some traits, and allelic heterogeneity could have an important impact on the generalizability of the potential for association results across populations (Grinde et al., 2019). Our results show a positive association between BMI-PRS and BMI phenotype, suggesting statistical robustness to our findings in relation to other measurements of body composition and ADHD. However, this may have limited our findings regarding BMI-PRS and ADHD. The admixture of the study population may have impacted this association, in particular the association with ADHD. In addition, subgroups related to reward analyses (genetic risk of low and high obesity), despite having reduced statistical power, were based on an *a priori* hypothesis. Finally, we observed a significant difference between respondents and non-respondents, which may be considered a limitation.

5. CONCLUSION

In conclusion, we found a positive association between BMI, FM measurements, and ADHD. Our analysis suggested that BMI genetic factors, especially those related to the reward system, might play a role in this association. Further studies are needed to confirm our findings as well as the neurobiological mechanisms involved in this relationship.

FUNDING AND DISCLOSURE

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code 001. Dr. Nina Roth Mota supported by the European Community's Horizon 2020 Programme (H2020/2014 – 2020) under grant agreements nº 667302 (CoCA). LAR has been a member of the speakers bureau/advisory board and/or acted as a consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Medice, Novartis and Shire in the last 3 years. He receives authorship royalties from Oxford Press and Artmed. He has also received travel awards from Shire for his participation in the 2018 APA meetings and from Novartis to take part of the 2016 AACAP meeting. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last 3 years: Janssen – Cilag, Novartis, and Shire. The remaining authors declare that they have no conflict of interest

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TMS, JSV, JPG, CLM, and LTR contributions to the conception or designed the study. TMS and LTR conducted the statistical analysis and interpreted the results.

TMS wrote the first draft of the manuscript. TMS, MHH, NRM, IO, DPG, RTP, EV, EG, BLH, LAR and LTR reviewed the final manuscript and did substantial contributions. All the authors reviewed and approved the final manuscript.

REFERENCES

- Abecasis, G.R., Auton, A., Brooks, L.D., DePristo, M.A., Durbin, R.M., Handsaker, R.E., Kang, H.M., Marth, G.T., McVean, G.A., 2012. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491, 56–65. <https://doi.org/10.1038/nature11632>
- Albayrak, O., Putter, C., Volckmar, A.-L., Cichon, S., Hoffmann, P., Nothen, M.M., Jockel, K.-H., Schreiber, S., Wichmann, H.-E., Faraone, S. V., Neale, B.M., Herpertz-Dahlmann, B., Lehmkuhl, G., Sinzig, J., Renner, T.J., Romanos, M., Warnke, A., Lesch, K.-P., Reif, A., Schimmelmann, B.G., Scherag, A., Hebebrand, J., Hinney, A., 2013. Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 162B, 295–305. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32144>
- Alexander, D.H., Novembre, J., Lange, K., 2009. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res.* 19, 1655–1664. <https://doi.org/10.1101/gr.094052.109>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5.rev ed. Washington, DC: APA; 2013, n.d.
- Bloch, B., Bernard, V., Dumartin, B., 2003. “In vivo” intraneuronal trafficking of G protein coupled receptors in the striatum: regulation by dopaminergic and cholinergic environment. *Biol. cell* 95, 477–488. [https://doi.org/10.1016/s0248-4900\(03\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s0248-4900(03)00080-7)
- Blum, K., Sheridan, P.J., Wood, R.C., Braverman, E.R., Chen, T.J., Comings, D.E., 1995. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics* 5, 121–141. <https://doi.org/10.1097/00008571-199506000-00001>
- Bowling, A.B., Tiemeier, H.W., Jaddoe, V.W. V, Barker, E.D., Jansen, P.W., 2018. ADHD symptoms and body composition changes in childhood: a longitudinal study evaluating directionality of associations. *Pediatr. Obes.* 13, 567–575. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12288>
- Cortese, S., 2019. The Association between ADHD and Obesity: Intriguing, Progressively More Investigated, but Still Puzzling. *Brain Sci.* 9. <https://doi.org/10.3390/brainsci9100256>
- Cortese, S., Angriman, M., Comencini, E., Vincenzi, B., Maffei, C., 2019. Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study. *Psychiatry Res.* 278, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.030>
- Cortese, S., Moreira-Maia, C.R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L.A., Faraone, S. V, 2016. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry* 173, 34–43. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020266>
- Cortese, S., Vincenzi, B., 2012. Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 9, 199–218. https://doi.org/10.1007/7854_2011_154
- Davis, C., Levitan, R.D., Smith, M., Tweed, S., Curtis, C., 2006. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach. *Eat. Behav.* 7, 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.09.006>
- de Leeuw, C.A., Mooij, J.M., Heskes, T., Posthuma, D., 2015. MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data. *PLoS Comput. Biol.* 11, e1004219. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004219>
- de Zwaan, M., Gruss, B., Muller, A., Philipsen, A., Graap, H., Martin, A., Glaesmer, H., Hilbert, A., 2011. Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample. *Obes. Facts* 4, 204–211. <https://doi.org/10.1159/000329565>
- Del-Ponte, B., Quinte, G.C., Cruz, S., Grellert, M., Santos, I.S., 2019. Dietary patterns

- and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 252, 160–173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.061>
- Delaneau, O., Zagury, J.-F., Marchini, J., 2013. Improved whole-chromosome phasing for disease and population genetic studies. *Nat. Methods.* <https://doi.org/10.1038/nmeth.2307>
- Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholt, J., Baekvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J.I., Grasby, K.L., Grove, J., Gudmundsson, O.O., Hansen, C.S., Hauberg, M.E., Hollegaard, M. V., Howrigan, D.P., Huang, H., Maller, J.B., Martin, A.R., Martin, N.G., Moran, J., Pallesen, J., Palmer, D.S., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Poterba, T., Poulsen, J.B., Ripke, S., Robinson, E.B., Satterstrom, F.K., Stefansson, H., Stevens, C., Turley, P., Walters, G.B., Won, H., Wright, M.J., Andreassen, O.A., Asherson, P., Burton, C.L., Boomsma, D.I., Cormand, B., Dalsgaard, S., Franke, B., Gelernter, J., Geschwind, D., Hakonarson, H., Haavik, J., Kranzler, H.R., Kuntsi, J., Langley, K., Lesch, K.P., Middeldorp, C., Reif, A., Rohde, L.A., Roussos, P., Schachar, R., Sklar, P., Sonuga-Barke, E.J.S., Sullivan, P.F., Thapar, A., Tung, J.Y., Waldman, I.D., Medland, S.E., Stefansson, K., Nordentoft, M., Hougaard, D.M., Verge, T., Mors, O., Mortensen, P.B., Daly, M.J., Faraone, S. V., Borglum, A.D., Neale, B.M., 2019. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51, 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Dempsey, A., Dyehouse, J., Schafer, J., 2011. The relationship between executive function, AD/HD, overeating, and obesity. *West. J. Nurs. Res.* 33, 609–629. <https://doi.org/10.1177/0193945910382533>
- Docet, M.F., Larranaga, A., Perez Mendez, L.F., Garcia-Mayor, R. V., 2012. Attention deficit hyperactivity disorder increases the risk of having abnormal eating behaviours in obese adults. *Eat. Weight Disord.* 17, e132-6. <https://doi.org/10.1007/bf03325337>
- Du Rietz, E., Coleman, J., Glanville, K., Choi, S.W., O'Reilly, P.F., Kuntsi, J., 2018. Association of Polygenic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Co-occurring Traits and Disorders. *Biol. psychiatry. Cogn. Neurosci. neuroimaging* 3, 635–643. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.013>
- Ebenegger, V., Marques-Vidal, P.-M., Munsch, S., Quartier, V., Nydegger, A., Barral, J., Hartmann, T., Dubnov-Raz, G., Kriemler, S., Puder, J.J., 2012. Relationship of hyperactivity/inattention with adiposity and lifestyle characteristics in preschool children. *J. Child Neurol.* 27, 852–858. <https://doi.org/10.1177/0883073811428009>
- Ellis, K.J., 2000. Human body composition: in vivo methods. *Physiol. Rev.* 80, 649–680. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.649>
- Euesden, J., Lewis, C.M., O'Reilly, P.F., 2015. PRSice: Polygenic Risk Score software. *Bioinformatics* 31, 1466–1468. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu848>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J.K., Ramos-Quiroga, J.A., Rohde, L.A., Sonuga-Barke, E.J.S., Tannock, R., Franke, B., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Fuemmeler, B.F., Ostbye, T., Yang, C., McClernon, F.J., Kollins, S.H., 2011. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: a population-based study. *Int. J. Obes. (Lond.)* 35, 852–862. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.214>
- Grinde, K.E., Qi, Q., Thornton, T.A., Liu, S., Shadyab, A.H., Chan, K.H.K., Reiner, A.P., Sofer, T., 2019. Generalizing polygenic risk scores from Europeans to Hispanics/Latinos. *Genet. Epidemiol.* 43, 50–62. <https://doi.org/10.1002/gepi.22166>
- Gungor, S., Celiloglu, O.S., Raif, S.G., Ozcan, O.O., Selimoglu, M.A., 2016.

- Malnutrition and Obesity in Children With ADHD. *J. Atten. Disord.* 20, 647–652. <https://doi.org/10.1177/1087054713478465>
- Hawrylycz, M.J., Lein, E.S., Guillozet-Bongaarts, A.L., Shen, E.H., Ng, L., Miller, J.A., van de Lagemaat, L.N., Smith, K.A., Ebbert, A., Riley, Z.L., Abajian, C., Beckmann, C.F., Bernard, A., Bertagnolli, D., Boe, A.F., Cartagena, P.M., Chakravarty, M.M., Chapin, M., Chong, J., Dalley, R.A., David Daly, B., Dang, C., Datta, S., Dee, N., Dolbeare, T.A., Faber, V., Feng, D., Fowler, D.R., Goldy, J., Gregor, B.W., Haradon, Z., Haynor, D.R., Hohmann, J.G., Horvath, S., Howard, R.E., Jeromin, A., Jochim, J.M., Kinnunen, M., Lau, C., Lazarz, E.T., Lee, C., Lemon, T.A., Li, L., Li, Y., Morris, J.A., Overly, C.C., Parker, P.D., Parry, S.E., Reding, M., Royall, J.J., Schulkin, J., Sequeira, P.A., Slaughterbeck, C.R., Smith, S.C., Sodt, A.J., Sunkin, S.M., Swanson, B.E., Vawter, M.P., Williams, D., Wohnoutka, P., Zielke, H.R., Geschwind, D.H., Hof, P.R., Smith, S.M., Koch, C., Grant, S.G.N., Jones, A.R., 2012. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 489, 391–399. <https://doi.org/10.1038/nature11405>
- Horta, B.L., Gigante, D.P., Goncalves, H., dos Santos Motta, J., Loret de Mola, C., Oliveira, I.O., Barros, F.C., Victora, C.G., 2015. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* 44, 441, 441a-441e. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv017>
- Kessler, R.C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M.J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T.B., Walters, E.E., 2005. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol. Med.* 35, 245–256. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002892>
- Lenard, N.R., Berthoud, H.-R., 2008. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)*. 16 Suppl 3, S11-22. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.511>
- Link, J.C., Reue, K., 2017. Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 37, 225–245. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064827>
- Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., Justice, A.E., Pers, T.H., Day, F.R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M.L., Yang, J., Croteau-Chonka, D.C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Magi, R., Randall, J.C., Winkler, T.W., Wood, A.R., Workalemahu, T., Faul, J.D., Smith, J.A., Zhao, J.H., Zhao, W., Chen, J., Fehrmann, R., Hedman, A.K., Karjalainen, J., Schmidt, E.M., Absher, D., Amin, N., Anderson, D., Beekman, M., Bolton, J.L., Bragg-Gresham, J.L., Buyske, S., Demirkhan, A., Deng, G., Ehret, G.B., Feenstra, B., Feitosa, M.F., Fischer, K., Goel, A., Gong, J., Jackson, A.U., Kanoni, S., Kleber, M.E., Kristiansson, K., Lim, U., Lotay, V., Mangino, M., Leach, I.M., Medina-Gomez, C., Medland, S.E., Nalls, M.A., Palmer, C.D., Pasko, D., Pechlivanis, S., Peters, M.J., Prokopenko, I., Shungin, D., Stancakova, A., Strawbridge, R.J., Sung, Y.J., Tanaka, Toshiko, Teumer, A., Trompet, S., van der Laan, S.W., van Setten, J., Van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Wang, Z., Yengo, L., Zhang, W., Isaacs, A., Albrecht, E., Arnlov, J., Arscott, G.M., Attwood, A.P., Bandinelli, S., Barrett, A., Bas, I.N., Bellis, C., Bennett, A.J., Berne, C., Blagieva, R., Bluher, M., Bohringer, S., Bonnycastle, L.L., Bottcher, Y., Boyd, H.A., Bruinenberg, M., Caspersen, I.H., Chen, Y.-D.I., Clarke, R., Daw, E.W., de Craen, A.J.M., Delgado, G., Dimitriou, M., Doney, A.S.F., Eklund, N., Estrada, K., Eury, E., Folkersen, L., Fraser, R.M., Garcia, M.E., Geller, F., Giedraitis, V., Gigante, B., Go, A.S., Golay, A., Goodall, A.H., Gordon, S.D., Gorski, M., Grabe, H.-J., Grallert, H., Grammer, T.B., Grassler, J., Gronberg, H., Groves, C.J., Gusto, G., Haessler, J., Hall, P., Haller, T., Hallmans, G., Hartman, C.A., Hassinen, M., Hayward, C., Heard-Costa, N.L., Helmer, Q., Hengstenberg, C., Holmen, O., Hottenga, J.-J., James, A.L., Jeff, J.M., Johansson, A., Jolley, J., Juliusdottir, T., Kinnunen, L., Koenig, W.,

Koskenvuo, M., Kratzer, W., Laitinen, J., Lamina, C., Leander, K., Lee, N.R., Lichtner, P., Lind, L., Lindstrom, J., Lo, K.S., Lobbens, S., Lorbeer, R., Lu, Y., Mach, F., Magnusson, P.K.E., Mahajan, A., McArdle, W.L., McLachlan, S., Menni, C., Merger, S., Mihailov, E., Milani, L., Moayyeri, A., Monda, K.L., Morken, M.A., Mulas, A., Muller, G., Muller-Nurasyid, M., Musk, A.W., Nagaraja, R., Nothen, M.M., Nolte, I.M., Pilz, S., Rayner, N.W., Renstrom, F., Rettig, R., Ried, J.S., Ripke, S., Robertson, N.R., Rose, L.M., Sanna, S., Scharnagl, H., Scholtens, S., Schumacher, F.R., Scott, W.R., Seufferlein, T., Shi, J., Smith, A.V., Smolonska, J., Stanton, A. V., Steinhorsdottir, V., Stirrups, K., Stringham, H.M., Sundstrom, J., Swertz, M.A., Swift, A.J., Syvanen, A.-C., Tan, S.-T., Tayo, B.O., Thorand, B., Thorleifsson, G., Tyrer, J.P., Uh, H.-W., Vandenput, L., Verhulst, F.C., Vermeulen, S.H., Verweij, N., Vonk, J.M., Waite, L.L., Warren, H.R., Waterworth, D., Weedon, M.N., Wilkens, L.R., Willenborg, C., Wilsgaard, T., Wojczynski, M.K., Wong, A., Wright, A.F., Zhang, Q., Brennan, E.P., Choi, M., Dastani, Z., Drong, A.W., Eriksson, P., Franco-Cereceda, A., Gadin, J.R., Gharavi, A.G., Goddard, M.E., Handsaker, R.E., Huang, J., Karpe, F., Kathiresan, S., Keildson, S., Kiryluk, K., Kubo, M., Lee, J.-Y., Liang, L., Lifton, R.P., Ma, B., McCarroll, S.A., McKnight, A.J., Min, J.L., Moffatt, M.F., Montgomery, G.W., Murabito, J.M., Nicholson, G., Nyholt, D.R., Okada, Y., Perry, J.R.B., Dorajoo, R., Reinmaa, E., Salem, R.M., Sandholm, N., Scott, R.A., Stolk, L., Takahashi, A., Tanaka, Toshihiro, van 't Hooft, F.M., Vinkhuyzen, A.A.E., Westra, H.-J., Zheng, W., Zondervan, K.T., Heath, A.C., Arveiler, D., Bakker, S.J.L., Beilby, J., Bergman, R.N., Blangero, J., Bovet, P., Campbell, H., Caulfield, M.J., Cesana, G., Chakravarti, A., Chasman, D.I., Chines, P.S., Collins, F.S., Crawford, D.C., Cupples, L.A., Cusi, D., Danesh, J., de Faire, U., den Ruijter, H.M., Dominiczak, A.F., Erbel, R., Erdmann, J., Eriksson, J.G., Farrall, M., Felix, S.B., Ferrannini, E., Ferrieres, J., Ford, I., Forouhi, N.G., Forrester, T., Franco, O.H., Gansevoort, R.T., Gejman, P. V., Gieger, C., Gottesman, O., Gudnason, V., Gyllensten, U., Hall, A.S., Harris, T.B., Hattersley, A.T., Hicks, A.A., Hindorff, L.A., Hingorani, A.D., Hofman, A., Homuth, G., Hovingh, G.K., Humphries, S.E., Hunt, S.C., Hypponen, E., Illig, T., Jacobs, K.B., Jarvelin, M.-R., Jockel, K.-H., Johansen, B., Jousilahti, P., Jukema, J.W., Jula, A.M., Kaprio, J., Kastelein, J.J.P., Keinanen-Kiukaanniemi, S.M., Kiemeneij, L.A., Knek, P., Kooner, J.S., Kooperberg, C., Kovacs, P., Kraja, A.T., Kumari, M., Kuusisto, J., Lakka, T.A., Langenberg, C., Marchand, L., Le, Lehtimaki, T., Lyssenko, V., Mannisto, S., Marette, A., Matise, T.C., McKenzie, C.A., McKnight, B., Moll, F.L., Morris, A.D., Morris, A.P., Murray, J.C., Nelis, M., Ohlsson, C., Oldehinkel, A.J., Ong, K.K., Madden, P.A.F., Pasterkamp, G., Peden, J.F., Peters, A., Postma, D.S., Pramstaller, P.P., Price, J.F., Qi, L., Raitakari, O.T., Rankinen, T., Rao, D.C., Rice, T.K., Ridker, P.M., Rioux, J.D., Ritchie, M.D., Rudan, I., Salomaa, V., Samani, N.J., Saramies, J., Sarzynski, M.A., Schunkert, H., Schwarz, P.E.H., Sever, P., Shuldiner, A.R., Sinisalo, J., Stolk, R.P., Strauch, K., Tonjes, A., Tregouet, D.-A., Tremblay, A., Tremoli, E., Virtamo, J., Vohl, M.-C., Volker, U., Waeber, G., Willemsen, G., Witteman, J.C., Zillikens, M.C., Adair, L.S., Amouyal, P., Asselbergs, F.W., Assimes, T.L., Bochud, M., Boehm, B.O., Boerwinkle, E., Bornstein, S.R., Bottinger, E.P., Bouchard, C., Cauchi, S., Chambers, J.C., Chanock, S.J., Cooper, R.S., de Bakker, P.I.W., Dedoussis, G., Ferrucci, L., Franks, P.W., Froguel, P., Groop, L.C., Haiman, C.A., Hamsten, A., Hui, J., Hunter, D.J., Hveem, K., Kaplan, R.C., Kivimaki, M., Kuh, D., Laakso, M., Liu, Y., Martin, N.G., Marz, W., Melbye, M., Metspalu, A., Moebus, S., Munroe, P.B., Njolstad, I., Oostra, B.A., Palmer, C.N.A., Pedersen, N.L., Perola, M., Perusse, L., Peters, U., Power, C., Quertermous, T., Rauramaa, R., Rivadeneira, F., Saaristo, T.E., Saleheen, D., Sattar, N., Schadt, E.E., Schlessinger, D., Slagboom, P.E., Snieder, H., Spector, T.D., Thorsteinsdottir, U., Stumvoll, M., Tuomilehto, J., Uitterlinden, A.G., Uusitupa, M., van der Harst, P., Walker, M., Wallaschofski, H., Wareham, N.J., Watkins, H., Weir, D.R., Wichmann, H.-E.,

- Wilson, J.F., Zanen, P., Borecki, I.B., Deloukas, P., Fox, C.S., Heid, I.M., O'Connell, J.R., Strachan, D.P., Stefansson, K., van Duijn, C.M., Abecasis, G.R., Franke, L., Frayling, T.M., McCarthy, M.I., Visscher, P.M., Scherag, A., Willer, C.J., Boehnke, M., Mohlke, K.L., Lindgren, C.M., Beckmann, J.S., Barroso, I., North, K.E., Ingelsson, E., Hirschhorn, J.N., Loos, R.J.F., Speliotis, E.K., 2015. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518, 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
- Lu, Y., Day, F.R., Gustafsson, S., Buchkovich, M.L., Na, J., Bataille, V., Cousminer, D.L., Dastani, Z., Drong, A.W., Esko, T., Evans, D.M., Falchi, M., Feitosa, M.F., Ferreira, T., Hedman, A.K., Haring, R., Hysi, P.G., Iles, M.M., Justice, A.E., Kanoni, S., Lagou, V., Li, R., Li, X., Locke, A., Lu, C., Magi, R., Perry, J.R.B., Pers, T.H., Qi, Q., Sanna, M., Schmidt, E.M., Scott, W.R., Shungin, D., Teumer, A., Vinkhuyzen, A.A.E., Walker, R.W., Westra, H.-J., Zhang, M., Zhang, W., Zhao, J.H., Zhu, Z., Afzal, U., Ahluwalia, T.S., Bakker, S.J.L., Bellis, C., Bonnefond, A., Borodulin, K., Buchman, A.S., Cederholm, T., Choh, A.C., Choi, H.J., Curran, J.E., de Groot, L.C.P.G.M., De Jager, P.L., Dhonukshe-Rutten, R.A.M., Enneman, A.W., Eury, E., Evans, D.S., Forsten, T., Friedrich, N., Fumeron, F., Garcia, M.E., Gartner, S., Han, B.-G., Havulinna, A.S., Hayward, C., Hernandez, D., Hillege, H., Ittermann, T., Kent, J.W., Kolcic, I., Laatikainen, T., Lahti, J., Mateo Leach, I., Lee, C.G., Lee, J.-Y., Liu, T., Liu, Youfang, Lobbens, S., Loh, M., Lyytikainen, L.-P., Medina-Gomez, C., Michaelsson, K., Nalls, M.A., Nielson, C.M., Oozageer, L., Pascoe, L., Paternoster, L., Polasek, O., Ripatti, S., Sarzynski, M.A., Shin, C.S., Narancic, N.S., Spira, D., Srikanth, P., Steinhagen-Thiessen, E., Sung, Y.J., Swart, K.M.A., Taittonen, L., Tanaka, T., Tikkannen, E., van der Velde, N., van Schoor, N.M., Verweij, N., Wright, A.F., Yu, L., Zmuda, J.M., Eklund, N., Forrester, T., Grarup, N., Jackson, A.U., Kristiansson, K., Kuulasmaa, T., Kuusisto, J., Lichtner, P., Luan, J., Mahajan, A., Mannisto, S., Palmer, C.D., Ried, J.S., Scott, R.A., Stancakova, A., Wagner, P.J., Demirkan, A., Doring, A., Gudnason, V., Kiel, D.P., Kuhnel, B., Mangino, M., McKnight, B., Menni, C., O'Connell, J.R., Oostra, B.A., Shuldiner, A.R., Song, K., Vandenput, L., van Duijn, C.M., Vollenweider, P., White, C.C., Boehnke, M., Boettcher, Y., Cooper, R.S., Forouhi, N.G., Gieger, C., Grallert, H., Hingorani, A., Jorgensen, T., Jousilahti, P., Kivimaki, M., Kumari, M., Laakso, M., Langenberg, C., Linneberg, A., Luke, A., Mckenzie, C.A., Palotie, A., Pedersen, O., Peters, A., Strauch, K., Tayo, B.O., Wareham, N.J., Bennett, D.A., Bertram, L., Blangero, J., Bluher, M., Bouchard, C., Campbell, H., Cho, N.H., Cummings, S.R., Czerwinski, S.A., Demuth, I., Eckardt, R., Eriksson, J.G., Ferrucci, L., Franco, O.H., Froguel, P., Gansevoort, R.T., Hansen, T., Harris, T.B., Hastie, N., Heliovaara, M., Hofman, A., Jordan, J.M., Jula, A., Kahonen, M., Kajantie, E., Knekt, P.B., Koskinen, S., Kovacs, P., Lehtimaki, T., Lind, L., Liu, Yongmei, Orwoll, E.S., Osmond, C., Perola, M., Perusse, L., Raitakari, O.T., Rankinen, T., Rao, D.C., Rice, T.K., Rivadeneira, F., Rudan, I., Salomaa, V., Sorensen, T.I.A., Stumvoll, M., Tonjes, A., Towne, B., Tranah, G.J., Tremblay, A., Uitterlinden, A.G., van der Harst, P., Vartiainen, E., Viikari, J.S., Vitart, V., Vohl, M.-C., Volzke, H., Walker, M., Wallaschofski, H., Wild, S., Wilson, J.F., Yengo, L., Bishop, D.T., Borecki, I.B., Chambers, J.C., Cupples, L.A., Dehghan, A., Deloukas, P., Fatemifar, G., Fox, C., Furey, T.S., Franke, L., Han, J., Hunter, D.J., Karjalainen, J., Karpe, F., Kaplan, R.C., Kooner, J.S., McCarthy, M.I., Murabito, J.M., Morris, A.P., Bishop, J.A.N., North, K.E., Ohlsson, C., Ong, K.K., Prokopenko, I., Richards, J.B., Schadt, E.E., Spector, T.D., Widen, E., Willer, C.J., Yang, J., Ingelsson, E., Mohlke, K.L., Hirschhorn, J.N., Pospisilik, J.A., Zillikens, M.C., Lindgren, C., Kilpelainen, T.O., Loos, R.J.F., 2016. New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nat. Commun.* 7, 10495. <https://doi.org/10.1038/ncomms10495>
- Martins-Silva, T., Vaz, J.D.S., Hutz, M.H., Salatino-Oliveira, A., Genro, J.P., Hartwig, F.P., Moreira-Maia, C.R., Rohde, L.A., Borges, M.C., Tovo-Rodrigues, L., 2019.

- Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study. *Int. J. Obes. (Lond)*. 43, 2500–2508. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0346-8>
- Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16, 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
- Mota, N.R., Poelmans, G., Klein, M., Torrico, B., Fernandez-Castillo, N., Cormand, B., Reif, A., Franke, B., Arias Vasquez, A., 2020. Cross-disorder genetic analyses implicate dopaminergic signaling as a biological link between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and obesity measures. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0592-4>
- Nazar, B.P., Suwan, R., de Sousa Pinna, C.M., Duchesne, M., Freitas, S.R., Sergeant, J., Mattos, P., 2014. Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder on binge eating behaviors and psychiatric comorbidity profile of obese women. *Compr. Psychiatry* 55, 572–578. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2013.09.015>
- O'Connell, J., Gurdasani, D., Delaneau, O., Pirastu, N., Uliivi, S., Cocca, M., Traglia, M., Huang, J., Huffman, J.E., Rudan, I., McQuillan, R., Fraser, R.M., Campbell, H., Polasek, O., Asiki, G., Ekoru, K., Hayward, C., Wright, A.F., Vitart, V., Navarro, P., Zagury, J.-F., Wilson, J.F., Toniolo, D., Gasparini, P., Soranzo, N., Sandhu, M.S., Marchini, J., 2014. A general approach for haplotype phasing across the full spectrum of relatedness. *PLoS Genet.* 10, e1004234. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004234>
- Pagoto, S.L., Curtin, C., Lemon, S.C., Bandini, L.G., Schneider, K.L., Bodenlos, J.S., Ma, Y., 2009. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity (Silver Spring)*. 17, 539–544. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.587>
- Pi-Sunyer, F. X. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health., 1998. *Obes. Res.* 6 Suppl 2, 51S-209S.
- Ptacek, R., Kuzelova, H., Paclt, I., Zukov, I., Fischer, S., 2009. ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Med. Sci. Monit.* 15, CR595-9.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A.R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I.W., Daly, M.J., Sham, P.C., 2007. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 81, 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Reed, Z.E., Micali, N., Bulik, C.M., Davey Smith, G., Wade, K.H., 2017. Assessing the causal role of adiposity on disordered eating in childhood, adolescence, and adulthood: a Mendelian randomization analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 106, 764–772. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.154104>
- Rolls, E.T., 2008. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiol. Hung.* 95, 131–164. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.95.2008.2.1>
- Seymour, K.E., Reinblatt, S.P., Benson, L., Carnell, S., 2015. Overlapping neurobehavioral circuits in ADHD, obesity, and binge eating: evidence from neuroimaging research. *CNS Spectr.* 20, 401–411. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000383>
- Sha'ari, N., Manaf, Z.A., Ahmad, M., Rahman, F.N.A., 2017. Nutritional status and feeding problems in pediatric attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr. Int.* 59, 408–415. <https://doi.org/10.1111/ped.13196>
- Strimas, R., Davis, C., Patte, K., Curtis, C., Reid, C., McCool, C., 2008. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder, overeating, and body mass index in men. *Eat. Behav.* 9, 516–518. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2008.07.005>
- Thorisson, G.A., Smith, A. V, Krishnan, L., Stein, L.D., 2005. The International HapMap Project Web site. *Genome Res.* 15, 1592–1593.

- <https://doi.org/10.1101/gr.4413105>
- Van der Oord, S., Braet, C., Cortese, S., Claes, L., 2018. Testing the dual pathway model of ADHD in obesity: a pilot study. *Eat. Weight Disord.* 23, 507–512.
<https://doi.org/10.1007/s40519-017-0375-z>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Baler, R.D., 2011. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.* 15, 37–46.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
- WHO. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Obesity Technical Report Series.* 2000;n. 284:p. 256., n.d.

Table 1. Description of the cohort according to maternal characteristics at birth and individual characteristics at 30 years of age from the 1982 Pelotas Birth Cohort, as well as the comparison between participants included and not included in the analyses due to missing data (n=2,849).

Variables	Included (n=2,849)		Non included (n=1,888)	
	N	% (CI95%)	N	% (CI95%)
<i>Maternal characteristics at birth</i>				
Age (years) (n=2,849)			1,888	
≤ 19	424	14.9 (13.6 to 16.2)	289	15.3 (13.8 to 17.0)
20-24	860	30.2 (28.5 to 31.9)	602	31.9 (29.8 to 34.0)
25-29	768	27.0 (25.4 to 28.6)	533	28.2 (26.2 to 30.3)
≥ 30	797	28.0 (26.4 to 30.0)	464	24.6 (22.7 to 26.6)
Education (years) (n=2,844)			1,886	
0 – 4	914	32.1 (30.4 to 33.9)	627	33.2 (31.2 to 35.4)
5 – 8	1,244	43.7 (41.9 to 45.6)	725	38.4 (36.3 to 40.7)
≥ 9	686	24.1 (22.6 to 25.7)	534	28.3 (26.3 to 30.4)
Total family income (minimum wages) (n=2,832)			1,879	
≤ 1	547	19.3 (17.9 to 20.8)	437	23.3 (21.4 to 25.2)
1.1 – 3	1,419	50.1 (48.3 to 51.9)	826	44.0 (41.7 to 46.2)
3.1 – 6	562	19.8 (18.4 to 21.4)	335	17.8 (16.2 to 19.6)
6.1 – 10	304	10.7 (9.6 to 11.9)	281	15.0 (13.4 to 16.6)
Number of pregnancies (n=2,849)			1,887	
1	994	34.9 (33.2 to 36.7)	645	34.2 (32.1 to 36.4)
2	822	28.9 (27.2 to 30.5)	499	26.4 (24.5 to 28.5)
≥ 3	1,033	36.3 (34.5 to 38.0)	743	39.4 (37.2 to 41.6)
Smoking during pregnancy (n=2,844)			1,885	
No	1,833	64.5 (62.7 to 66.2)	1,216	64.5 (62.3 to 66.6)
Yes	1,011	35.6 (33.8 to 37.3)	669	35.5 (33.4 to 37.7)
<i>Participant's characteristics</i>				
Sex (n=2,849)			1,888	
Male	1,360	47.7 (45.9 to 49.6)	1,056	55.9 (53.7 to 58.2)
Female	1,489	52.3 (50.4 to 54.1)	832	44.1 (41.8 to 46.3)
Birthweight (grams) (n=2,849)			1,887	
<2.500	176	6.2 (5.4 to 7.1)	149	7.9 (6.8 to 9.2)
2.500 – 2.999	680	23.9 (22.3 to 25.5)	430	22.8 (20.9 to 24.7)
3.000 – 3.499	1,078	37.4 (36.1 to 39.6)	755	40.0 (37.8 to 42.2)
3.500 – 3.999	757	26.6 (25.0 to 28.2)	436	23.1 (21.3 to 25.1)
≥ 4.000	158	5.6 (4.8 to 6.5)	117	6.2 (5.2 to 7.4)
ADHD (n=2,681)				
No	2,627	98.0 (97.4 to 98.5)	-	-
Yes	71	2.0 (1.5 to 2.6)	-	-
BMI (Kg/m ²) (n=2,774)				
Underweight	49	1.8 (1.3 to 2.3)		
Eutrophic	1,115	40.2 (38.4 to 42.0)		
Overweight	944	34.0 (32.3 to 35.8)		
Obesity	666	24.0 (22.5 to 25.6)		
	<i>Mean (sd)</i>	<i>CI 95%</i>		
BMI (Kg/m ²) (n=2,774)	27.0 (5.63)	13.8 to 55.0	-	-
FM % (n=2,635)	32.3 (0.22)	31.9 to 32.8	-	-
FFM % (n=2,635)	63.9 (0.20)	63.5 to 64.3	-	-

Body mass index; %: percent; FM; Fat mass; FFM: Fat free mass; SD: standard deviation; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder.

Table 2. Binary logistic regression model results for the association between body composition measurements and ADHD at 30 years of age among participants from the 1982 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

ADHD						
Crude			Adjusted ¹			
N	OR (95% CI)	p-value	N	OR (IC95%)	p-value	
Body composition						
BMI (Kg/m ²)	2,580	1.05 (1.00 to 1.09)	0.044	2,559	1.05 (1.00 to 1.09)	0.038
FM (%)	2,494	1.05 (1.02 to 1.08)	0.001	2,474	1.04 (1.00 to 1.07)	0.043
FFM (%)	2,494	0.95 (0.93 to 0.98)	0.001	2,474	0.97 (0.93 to 1.00)	0.067

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; % per cent.

¹Adjusted by maternal characteristic at birth (age; number of pregnancy; smoking during pregnancy; education in years; and total family income) and individual characteristic (sex; birth weight; and genomic ancestry – European and African).

Table 3. Binary logistic regression model results for the association between BMI-PRS and ADHD among participants from the 1982 Pelotas Birth Cohort. Pelotas, Brazil.

ADHD ¹ (n=2,681)				
	Pseudo R-square	OR (CI95%)	p-value	P value after FDR correction
BMI-PRS				
PT 5e ⁻⁸	0.0016	1.13 (0.87 to 1.49)	0.362	0.362
PT 0.05	0.0040	1.35 (0.90 to 2.01)	0.148	0.185
PT 0.2	0.0048	1.44 (0.92 to 2.25)	0.115	0.185
PT 0.4	0.0082	1.65 (1.02 to 2.65)	0.044	0.128
PT 0.5	0.0073	1.61 (1.00 to 2.61)	0.051	0.128

PRS: Polygenic Risk Score; **PT:** P-value threshold for the PRS; **OR:** Odds ratio; **CI95%:** Confidence interval of 95%;
FDR: False discovery rate.

¹Adjusted by sex and 10 first principal components.

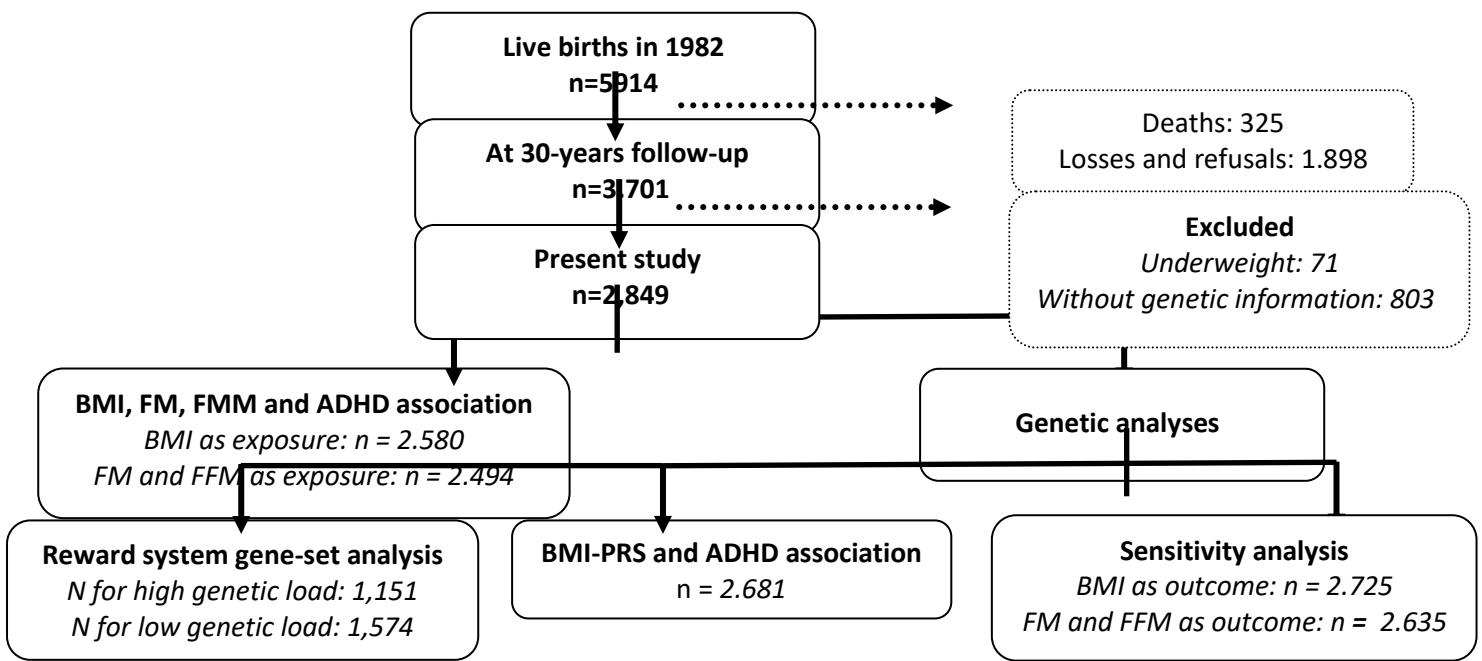


Figure 1. Description of the 1982 Pelotas Birth Cohort participants included in this study.

Supplementary Table 1. Description of the genes involved in the reward system differentially expressed in the nucleus accumbens and VTA regions, used in the gene-set analysis approach. (n=76 genes)

N gene	Gene	Chr	ID gene	Gene name	Fold change	Location
1	ADORA2A	22	135	adenosine A2a receptor	19.605	accumbens
2	ALDH1A1	9	216	aldehyde dehydrogenase 1 family member A1	12.091	vta
3	ANKRD34B	5	340120	ankyrin repeat domain 34B	15.418	Accumbens
4	ANO3	11	63982	anoctamin 3	20.876	Accumbens
5	APOC1	19	341	apolipoprotein C1	10.418	Accumbens
6	ARPP21	3	10777	cAMP regulated phosphoprotein 21	21.317	Accumbens
7	ATXN3	14	4287	ataxin 3	12.204	Accumbens
8	BNC2	12	54796	basonuclin 2	13.107	Vta
9	C22orf42	22	150297	chromosome 22 open reading frame 42	10.168	Vta
10	C6orf141	6	135398	chromosome 6 open reading frame 141	19.815	Accumbens
11	CA12	15	771	carbonic anhydrase 12	22.244	Accumbens
12	CCDC88C	14	440193	coiled-coil domain containing 88C	13.622	Accumbens
13	CHRM5	15	1133	cholinergic receptor muscarinic 5	10.176	Vta
14	CHRNB3	8	1142	cholinergic receptor nicotinic beta 3 subunit	24.082	Vta
15	COCH	14	1690	Cochlin	32.559	Accumbens
16	DACT2	6	168002	dishevelled binding antagonist of beta catenin 2	12.846	Accumbens
17	DAO	12	1610	D-amino acid oxidase	13.452	Vta
18	DAPL1	2	92196	death associated protein like 1	22.022	Vta
19				dopa decarboxylase	10.590/84.7	Accumbens/Vta
	DDC	7	1644		90	
20	DIRAS3	1	9077	DIRAS family GTPase 3	17.946	Accumbens
21	DLK1	14	8788	delta like non-canonical Notch ligand 1	12.612	Vta
22	DRD1	5	1812	dopamine receptor D1	19.345	Accumbens
23				dopamine receptor D2	14.820/11.5	Accumbens/Vta
	DRD2	11	1813		64	
24	DRD3	3	1814	dopamine receptor D3	15.271	Accumbens
25	EBF3	10	253738	EBF transcription factor 3	29.663	Vta
26	EN1	2	2019	engrailed homeobox 1	52.706	Vta

27	STRIP2	7	57464	striatin interacting protein 2	10.486	Accumbens
28	FOXA1	14	3169	forkhead box A1	40.828	Vta
29	GATA3	10	2625	GATA binding protein 3	24.271	Vta
30	GPR149	3	344758	G protein-coupled receptor 149	10.876	Accumbens
31	GPR6	6	2830	G protein-coupled receptor 6	42.353	Accumbens
32	GPR88	1	54112	G protein-coupled receptor 88	37.242	Accumbens
33	HTR1D	1	3352	5-hydroxytryptamine receptor 1D	12.135	Accumbens
34	HTR4	5	3360	5-hydroxytryptamine receptor 4	13.449	Accumbens
35	IRX3	16	79191	iroquois homeobox 3	11.803	Vta
36	IRX5	16	10265	iroquois homeobox 5	11.184	Vta
37	ISL1	5	3670	ISL LIM homeobox 1	12.235	Accumbens
38	KANK4	1	163782	KN motif and ankyrin repeat domains 4	18.282	Vta
39	KCNJ1	11	3758	potassium voltage-gated channel subfamily J member 1	15.070	Accumbens
40	KCTD4	13	386618	potassium channel tetramerization domain containing 4	12.115	Accumbens
41	KLF5	13	688	Kruppel like factor 5	13.175	Accumbens
42	KLHL1	13	57626	kelch like family member 1	21.117	Vta
43	LAMP5	20	24141	lysosomal associated membrane protein family member 5	10.776	Accumbens
44	LHX8	1	431707	LIM homeobox 8	12.736	Accumbens
45	LPL	8	4023	lipoprotein lipase	12.993	Accumbens
46	LRRC10B	11	390205	leucine rich repeat containing 10B	14.369	Accumbens
47	MME	3	4311	membrane metalloendopeptidase	12.394	Accumbens
48	MYB	6	4602	MYB proto-oncogene, transcription factor	20.709	Accumbens
49	NCAPG	4	64151	non-SMC condensin I complex subunit G	13.038	Vta
50	NPPB	1	4879	natriuretic peptide B	23.955	Accumbens
51	NPY	7	4852	neuropeptide Y	13.176	Accumbens
52	NTN1	17	9423	netrin 1	10.421	Vta
53	NTSR1	20	4923	neurotensin receptor 1	12.645	Vta
54	P2RY1	3	5028	purinergic receptor P2Y1	10.759	Accumbens
55	PDE10A	6	10846	phosphodiesterase 10A	10.926	Accumbens
56	PDYN	20	5173	prodynorphin	90.414	Accumbens
57	PENK	8	5179	proenkephalin	78.371	Accumbens
58	PPP1R1B	17	84152	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 1B	12.392	Accumbens

59	RESP18	2	389075	regulated endocrine specific protein 18	14.669	Accumbens
60	RET	10	5979	ret proto-oncogene	13.288	Vta
61	RGS14	5	10636	regulator of G protein signaling 14	13.758	Accumbens
62	RGS9	17	8787	regulator of G protein signaling 9	19.346	Accumbens
63	SAG	2	20215	S-antigen visual arrestin	97.974	Accumbens
64	SBSN	19	374897	suprabasin	34.981	Accumbens
65	SIX3	2	6496	SIX homeobox 3	23.587	Accumbens
66	SLC10A4	4	201780	solute carrier family 10 member 4	15.686	Vta
67	SLC18A2	10	6571	solute carrier family 18 member A2	225.311	Vta
68	SLC6A3	5	6531	solute carrier family 6 member 3	128.149	Vta
69	SLTRK6	13	84189	SLIT and NTRK like family member 6	12.968	Accumbens
70	SYNPR	3	132204	synaptoporin	13.340	Accumbens
71	TAC1	7	6863	tachykinin precursor 1	12.470	Accumbens
72	TFF3	21	7033	trefoil factor 3	14.003	Vta
73	TMEM158	3	25907	transmembrane protein 158	10.670	Accumbens
74	TMEM159	16	57146	transmembrane protein 159	10.162	Accumbens
75	TNFRSF8	1	943	TNF receptor superfamily member 8	40.780	Accumbens
76	UGGT1	2	56886	UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase 1	54.076	Vta

Supplementary Table 2. Linear regression models results for the association between the BMI-PRS and body composition measurements at 30-years among participants from the 1982 Pelotas Birth Cohort. Pelotas, Brazil.

N SNPs	Body composition measurements									
	BMI ¹ (n=2,725)			FM percentage ² (n=2,635)			FFM percentage ² (n=2,635)			
	R-square	β (CI95%)	p-value	R-square	β (CI95%)	p-value	R-square	β (CI95%)	p-value	
BMI-PRS										
PT 5e ⁻⁸	90	0.0158	0.70 (0.49 to 0.91)	<0.001	0.0052	0.82 (0.50 to 1.14)	<0.001	0.0051	-0.75 (-1.05 to -0.43)	<0.001
PT 0.05	10,966	0.0469	1.75 (1.45 to 2.04)	<0.001	0.0138	1.96 (1.49 to 2.43)	<0.001	0.0136	-1.79 (-2.22 to -1.35)	<0.001
PT 0.2	32,787	0.0471	1.95 (1.62 to 2.28)	<0.001	0.0143	2.20 (1.68 to 2.71)	<0.001	0.0142	-2.02 (-2.49 to -1.54)	<0.001
PT 0.4	56,540	0.0461	2.01 (1.66 to 2.35)	<0.001	0.0149	2.34 (1.80 to 2.87)	<0.001	0.0147	-2.13 (-2.63 to -1.64)	<0.001
PT 0.5	66,434	0.0450	2.02 (1.67 to 2.37)	<0.001	0.0141	2.31 (1.76 to 2.85)	<0.001	0.0139	-2.11 (-2.61 to -1.60)	<0.001

*After False discovery rate (FDR) correction, the p-value for association between BMI-PRS and all outcomes remained significantly (p=0.001).

PRS: Polygenic Risk Score; **PT:** P-value threshold for the PRS; **β:** Beta regression; **CI95%:** Confidence interval of 95%.

** Adjusted by sex and 10 first principal components using linear regression;

ARTIGO 3

Formatado de acordo com as normas científicas do periódico Psychological Medicine.

**ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER IN CHILDHOOD
PREDICTS BODY COMPOSITION MEASUREMENTS IN ADOLESCENCE
AND ADULTHOOD IN A POPULATION-BASED BIRTH COHORT**

Thais Martins-Silva¹; Juliana dos Santos Vaz^{1,2}; Julia Luiza Schäfer³; Giovani A. Salum³; Marina Xavier Carpêna¹; Eduardo Vitola^{4,5}; Vitor Breda^{4,5}; Eugênio H. Grevet^{4,5}; Christian Loret de Mola^{1,6}; Fernando Barros¹, Ana Maria Baptista Menezes¹; Helen Gonçalves¹; Luis Augusto Rohde^{7,8}; Luciana Tovo-Rodrigues¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

²Faculty of Nutrition, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

³Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁵ADHD Out-patient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁶Post-graduate Program in Public Health, Universidade Federal de Rio Grande, Rio Grande, Brazil

⁷Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁸National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, São Paulo, Brazil

Correspondence: Luciana Tovo-Rodrigues

Postal address: Postgraduate Program in Epidemiology – Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 - 3º andar, Pelotas, RS, Brazil, Cep: 96020-220

Tel/fax +55 (53) 3284 – 1300

E-mail address: *luciana.tovo@gmail.com*

ABSTRACT

Background: ADHD is associated with obesity. However, the direction of this association has not been examined extensively in large longitudinal studies. Disentangling those longitudinal relationships has implications for both pathophysiology, prevention and treatment of both conditions. This study aimed to test the association between ADHD and body composition (body mass index [BMI] and other indexes) and to evaluate the potential temporal relationship between the two.

Methods: Data were collected from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort at the 11-, 15-, 18-, and 22-year follow-up. We performed a cross-lagged panel model (CLPM) between ADHD scores and BMI to explore the causal relationship between both traits. Finally, we tested whether ADHD and its total, inattentive, and hyperactivity dimensional scores were associated with BMI, lean mass (LM), fat mass (FM), and fat-free mass (FFM) at 22 years.

Results: In the CLPM, higher ADHD scores at age 11 predicted higher BMI at age 15 ($\beta=0.055$, 95% CI [0.037; 0.073]). We observed a decrease in LM ($\beta =-0.16$, 95% CI [-0.26;-0.05]), FFM ($\beta =-0.16$, 95% CI [-0.28;-0.05]), and an increase in BMI ($\beta =0.17$, 95% CI [0.10; 0.23]) and FM ($\beta =0.17$, 95% CI [0.06; 0.29]) at 22 years according to the number of ADHD symptoms at 11 years. At 22 years of age, ADHD was significantly associated with LM, FFM, and FM. Furthermore, an increase in BMI at this age was observed with an increase in total ADHD ($\beta=0.06$, 95% CI [0.004; 0.12]) and hyperactivity symptoms ($\beta =0.15$, 95% CI [0.05; 0.25]).

Conclusions: ADHD in childhood may be critical to determine body composition in adolescence and early adulthood. Hyperactivity symptoms may play an important role in BMI increase.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Body composition; BMI; Obesity; Life-course approach.

INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder characterized by impaired and persistent symptoms of inattention and/or hyperactivity/impulsivity (APA, 2013). In addition to externalizing and internalizing psychiatric disorders, obesity has been reported as a common ADHD comorbidity (Cortese, 2019). In general, obesity causes damage to the health of individuals, which may result in breathing difficulties, dyslipidemia, type 2 diabetes, and certain types of cancers (WHO, 2000). In patients with ADHD, obesity leads to greater impairment in aspects related to binge eating, sleep, psychiatric disorders, and somatic diseases, such as asthma, which can impact the concomitant increase in symptoms (Davis et al., 2006; Van der Oord et al., 2018).

The direction of the association between ADHD and obesity has not been examined extensively in large longitudinal studies. It is possible that high body mass index (BMI) might increase ADHD symptoms (involving mechanisms related to sleep problems, inflammation, and obesity-induced chronic hyperglycemia, for example) (Cortese et al., 2013, 2016), and it is also possible that high ADHD might increase BMI (via excessive food consumption or difficulties following food patterns) Cortese et al., 2013, 2016; Khalife et al., 2014; White et al., 2012). Understanding the links between ADHD and obesity has important implications for the pathophysiology, prevention and treatment of both conditions.

Most of the studies conducted so far have used BMI as a body composition measure. BMI is a good nutritional profile predictor used in epidemiological investigations, but it does not reflect the distribution of adipose tissue in discrete compartments within the human body, which are associated with differential risks for the development of cardiovascular and metabolic diseases (Link & Reue, 2017). Few studies have aimed to explore the relationship between ADHD and other measures of body composition. In children, ADHD symptoms were observed to predict higher FM using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) technique (Bowling et al., 2018). In contrast, higher scores of hyperactivity/inattention were associated with a lower percentage of body fat in another study using bioimpedance measures

(Ebenegger et al., 2012). To date, no study has evaluated this relationship in adults with ADHD.

Despite several studies showing the association between these conditions, few explored the different associations between individual inattentive and hyperactivity dimensions and obesity/BMI. Among the few studies reported, the hyperactive presentation was previously associated with higher BMI (Inoue et al., 2019). This presentation is also more engaged in gambling, alcohol addiction, smoking, and binge eating problems (Murphy et al., 2002), suggesting a role of the reward system in the relationship between ADHD and obesity (Davis et al., 2006). In contrast, inattention symptoms could be associated with obesity, given the poor organizational skills in such individuals that do not let them follow specific eating patterns and schedules (Murphy et al., 2002).

Gaining insight into this link is highly relevant from a public health perspective, given the epidemic of obesity and the increased risk of mortality associated with this condition. Thus, we aimed to investigate the reciprocal relationships over time between ADHD and body composition measurements (BMI, lean mass [LM], fat mass [FM], and fat-free mass [FFM]) in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort. We evaluated the temporal and potential causal relationship between ADHD and BMI using cross-lagged panel models (CLPM) and the association between body composition measures, ADHD, and different ADHD dimensions (inattention or hyperactivity) in early adulthood (22 years old).

METHODS

Participant Sample

This study was performed in Pelotas, a southern Brazilian city (340,000 inhabitants). Daily visits were made in all maternity hospitals in the urban area of the city between January 1st and December 31st, 1993, and all births that occurred during this timeframe were identified. In that particular year, 5,265 births were recorded, and 5,249 mothers (99.7%) consented to their children taking part in the study. Since the perinatal visit, subsamples of the cohort have been evaluated, and the first attempt to interview the full cohort was made when

participants were 11 years old (Gonçalves et al., 2018; Victora et al., 2008). This study includes data from 4 follow-ups: when the participants were 11, 15, 18, and 22 years old, with 87.5%, 85.7%, 81.3%, and 76.3% retention rates, respectively. Home visits were conducted at the 11- and 15-year-old follow-ups. At 18- and 22-year-old follow-ups, the subjects attended the university's research clinic, where they were interviewed and underwent physical examinations. Physical parameters, such as height and weight, were measured for all ages, and other measures of body composition, such as FM, FFM, and LM, were calculated at 18 and 22 years old. The variables (confounding factors) for this study were collected in the cohort inception and at the 18- and 22-year-old follow-ups. In the current investigation, 4,451 individuals were studied at 11 years old, 4,326 at 15 years old, 4,106 at 18 years old, and 3,810 at 22 years old. The cohort methodology has been described elsewhere (Gonçalves et al., 2018; Victora et al., 2008) and is presented in Supplementary Figure 1.

ADHD

To assess ADHD at 11 and 15 years old, the inattention/hyperactivity subscale of the screening Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) was used. It is comprised of five questions, ranging from 0 to 10 points. The SDQ was used for parents or caregivers during the follow-up and administered by trained psychologists. The SDQ was adapted and validated as per the Brazilian population of children and adolescents aged 4 to 16 years old (Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004).

Assessments of ADHD at 18 and 22 years old were performed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), version 5.0, applied by trained psychologists. MINI is a short, structured diagnostic interview validated in Brazil (Amorim, 2000; de Azevedo Marques & Zuardi, 2008). That explores major psychiatric disorders according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV), and the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). Considering that this is a large population study, we initially used a screening questionnaire with the same structure as the six-question World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale Screener (ASRS) for all subjects in the assessment at 18 years of age. This

instrument includes six questions about ADHD symptoms (four inattention items: “Does not follow through,” “Difficulty organizing tasks,” “Forgetful,” “Reluctant to engage in ‘mental’ tasks,” and two hyperactivity items: “Fidgets,” and “On the go”), which were adapted to the exact DSM-V wording. In a previous population study, the ASRS had a 97.9% total classification accuracy, considering a cut-off of 4/6 screening symptoms (Kessler et al., 2005). In our study, to enhance sensitivity, any subject with two or more positive questions among the six was considered positive in the screening and answered questions about the 12 remaining ADHD symptoms, as well as about additional criteria (symptom pervasiveness, symptom onset before 12 years of age, and clinical impairment). To assess pervasiveness, subjects were asked if they presented symptoms in at least two of the three main settings: home, social, and work/school environments. Clinical impairment specifically related to ADHD was measured through a 0 (no impairment) to 3 (severe impairment) scale, answered by the subjects at the end of the ADHD assessment interview. For data analysis, clinical impairment was defined as ADHD impairment scores of 2 (moderate) or 3 (severe). In the assessment of those aged 22 years old, no skip questions were used. The diagnosis was made based on the DSM-5 criteria (Vitola et al., 2015). Finally, we derived dimensional inattentive (0–9), hyperactive (0–9), and total (0–18) scores. At 18 years old, as applied to skip questions, a substantial proportion of the sample was truncated at score 0 or 1.

Body composition

The body composition measures included in this study were BMI for all ages and LM, FFM, and FM only at 18 and 22 years of age. Weight was measured using the scale coupled to the air displacement plethysmography equipment (BOD POD Composition System, COSMED, Albano Laziale, Italy), and height was measured using a stadiometer. BMI was calculated taking the person’s weight in kilograms divided by the square of the height in meters squared [(kg)/(m²)]. For ages 11, 15, and 18 years old, we used the BMI-for-age in score-z.

The LM (which takes only muscle mass into account), FFM (which considers muscle mass in conjunction with bone), and FM (the adipose tissue) measured were assessed by DXA (Ellis KJ., 2000) and expressed as a

percentage. The equipment was calibrated at the beginning of each working day, following the manufacturer's recommendations. To perform the measurements, participants remained in the supine position, barefoot and wearing light and tight-fitting clothes, without earrings, piercings, or any metallic objects.

Covariates

The inclusion of the covariates was based on the literature as being relevant for ADHD and body composition (Hanć et al., 2015; Pauli-Pott et al., 2017; van Egmond-Fröhlich et al., 2012; Pagoto et al., 2009). Those with the following maternal and family characteristics at birth were included: 1) maternal characteristics: pregestational BMI (continuous, in grams), maternal smoking and alcohol consumption during pregnancy (no; yes), type of delivery (normal; cesarean), and family income (expressed in several minimum wages: 1.0 or less; 1.1 to 3.0; 3.1 to 6.0; 6.1 to 10.0; more than 10), and 2) individual characteristics: sex (male; female), birth weight (continuous, in grams), and skin color (white; black; brown, yellow, or indigenous). Additionally, at 18 and 22 years old, an education level (continuous, in years) and the presence of other mental disorders (*Self Report Questionnaire [SRQ-20]*) (Mari & Williams, 1986) (continuous, ranging 0 to 19 points) were used as possible confounding factors. The SRQ-20 is an instrument that allows the tracking of non-psychotic mental disorders and has already been validated in Brazil (Mari & Williams, 1986).

Statistical analysis

Cross-lagged panel model (CLPM)

First, to investigate the reciprocal relationship over time between ADHD and obesity using four follow-up assessments (11, 15, 18, and 22 years of age), we used a CLPM analysis. This analysis tests to what extent mean exposure (e.g., ADHD symptoms) at Time 1 predicts a certain attitude or behavior (e.g., BMI) at Time 2 (a cross-lagged effect) and vice versa (i.e., whether a certain attitude or behavior at Time 1 predicts mean exposure at Time 2). Crude and adjusted analyses were performed using ADHD-SDQ symptom counting and BMI (standardized in z-score) for the time points at 11 and 15 years of age. At

18 and 22 years old, we used the ADHD-MINI symptoms and BMI (standardized in z-score) variables. For the adjusted model, maternal and individual variables collected at the perinatal period were standardized by regressing the effects of the confounding factors, and the results are expressed as the beta coefficient (β) and their respective 95% confidence interval (95% CI). Data analysis was performed using the *lavaan* package in R for the CLPM approach.

ADHD in childhood and body composition in adulthood

The findings of the CLPM analysis were further explored by testing the association between the main findings from ADHD in childhood and body composition in adulthood. For this, we performed crude and adjusted multiple linear regression analyses using the number of ADHD symptoms (SDQ-hyperactivity/inattention subscale) at 11 years old as the exposure and BMI (as a dimensional variable [kg/m^2]) and body composition at 18 and 22 years old as the outcome. For this analysis, we considered two adjusted models: (i) using the maternal and individual characteristics at birth as confounders for both analyses and (ii) using the education level and the presence of other disorders at late adolescence and adulthood (i.e. 18 and 22 years old) as confounders. The results are expressed as β s and their respective 95% CIs. Data analysis was performed using Stata (Stata/SE 14.0).

Cross-sectional analysis at 22 years

The association between ADHD and body composition at 22 years of age was investigated by performing a cross-sectional analysis using linear regression models considering ADHD as the exposure and BMI (original scale in kg/m^2) and body composition measures as the outcomes. In this analysis, the presence of ADHD (binary form) and scales of general, inattentive, and hyperactivity symptoms assessed by the MINI were considered as the exposure variables. The analyses were adjusted for maternal and individual covariates at birth and 22 years of age as mentioned above. The results were expressed as β s and their respective 95% CIs. Data analysis was performed using Stata (Stata/SE 14.0).

Ethics Committee

The 1993 Pelotas Birth Cohort study obtained ethical approval from the Medical School Ethics Committee of the Universidade Federal de Pelotas, and full informed consent was provided by the cohort members or by their parents when individuals were younger than 18 years.

RESULTS

Sample characteristics

Maternal and individual characteristics of the subjects at birth and at 11, 15, 18, and 22 years old are presented in Table 1. The association between ADHD/body composition measures and the covariables are shown in Supplementary Tables 2 and 3. At 22 years of age, BMI, LM, FFM, and FM means were 25.2 kg/m², 65.7%, 69.7%, and 30.0%, respectively. The median ADHD symptom counts considering the inattention/hyperactivity SDQ subscale were 4.0 (interquartile range [IQR] 2.0; 7.0) and 4.0 (IQR 1.0; 6.0) at 11 and 15 years of age, respectively. For the ADHD symptoms assessed through the MINI, when the participants were 18 and 22 years old, the median was 1.0 (IQR 1.0; 7.0) and 4.5 (IQR 2.0; 8.0), respectively.

Cross-Lagged Panel Models (CLPM)

After adjustment for confounders, the ADHD-SDQ scores ($\beta=0.574$, 95% CI [0.552, 0.595]) and BMI ($\beta =0.835$, 95% CI [0.826, 0.845]) remained stable over the age of 11 to 15 years old. Longitudinal results showed that higher ADHD-SDQ scores at age 11 predicted higher BMI at age 15 with a small effect size ($\beta =0.054$, 95% CI [0.036, 0.072]) (Figure 1a). In late adolescence or adulthood (i.e., at 18 to 22 years old), the ADHD-MINI scores ($\beta=0.374$, 95% CI [0.343, 0.405]), as well as the BMI values ($\beta=0.836$, 95% CI [0.826, 0.846]), remained stable (Figure 1b). However, no longitudinal analyses revealed significant associations between the ADHD-MINI scores and BMI at ages 18 and 22.

ADHD in childhood and body composition in adulthood

The number of ADHD-SDQ symptoms at 11 years old and body

composition in adulthood are presented in Table 2. After adjustment for maternal and individual characteristics at birth, we found that an increase in the number of ADHD-SDQ symptoms was associated with higher BMI at 18 ($\beta=0.04$, 95% CI [0.03, 0.05] and 22 years old ($\beta=0.17$, 95% CI [0.11, 0.23]) and FM at both 18 ($\beta=0.11$, 95% CI [0.02, 0.21]) and 22 years old ($\beta=0.12$, 95% CI [0.06, 0.29]). Moreover, higher ADHD-SDQ symptoms at 11 years were associated with lower LM ($\beta=-0.11$, 95% CI [-0.20, -0.01] and $\beta=-0.11$, 95% CI [-0.22, -0.01]) and FFM ($\beta=-0.12$, 95% CI [-0.21, -0.02] and $\beta=-0.12$, 95% CI [-0.28, -0.05]) at 18 and 22 years old, respectively (Table 2). The results were virtually the same when the other confounding factors in adult life (education and the presence of other mental disorders) were included in the model (Table 2).

Cross-sectional analysis at 22 years old

In the adjusted analysis at 22 years old, we observed a decrease in the LM percentage ($\beta=-1.64$, 95% CI [-3.22, -0.06]), FFM percentage ($\beta=-1.72$, 95% CI [-3.36, -0.09]) and an increase in the FM percentage ($\beta=1.79$, 95% CI [0.07, 3.51]) among individuals with ADHD (Table 3). Using ADHD-MINI dimensional scores, we found an increase in BMI with an increase in ADHD total symptoms ($\beta=0.06$, 95% CI [0.004, 0.12]) and hyperactivity symptoms ($\beta=0.15$, 95% CI [0.05, 0.25]) after adjustment. Inattentive symptoms of ADHD were not associated with any measure of body composition (Table 3).

DISCUSSION

In this study, we found evidence of the association between ADHD and body composition measures using different approaches. Our results also suggest that the number of ADHD-SDQ symptoms at 11 years of age may predict higher BMI in adolescence (i.e., at 15 years old). Moreover, a higher number of symptoms at this age may influence body composition in late adolescence or adulthood (i.e., at 18 and 22 years old), with an increase in BMI and FM percentage, as well as a decrease in the LM and FFM percentage. In adulthood, the ADHD-MINI and its dimensional scores were associated with worse scores on all evaluated body composition measures, and hyperactivity symptoms had a higher effect on obesity.

We observed that the presence of the ADHD-MINI at 22 years of age was associated with lower LM and FFM percentages, as well as a higher FM percentage in adults. Although several studies have demonstrated the association between ADHD and obesity in a cross-sectional design at both childhood (Pauli-Pott et al., 2017) and adulthood (Pagoto et al., 2009; de Zwaan et al., 2011; Fuemmeler et al., 2011; Strimas et al., 2008; Davis et al., 2006) in healthy samples, few studies have sought to understand how different aspects of body composition can affect this relationship.

It is suggested that different measures of body composition have shown that, in childhood, in a cross-sectional, higher scores of hyperactivity/inattention were associated with a lower percentage of body in preschool children between 4 and 6 years of age. Using bioimpedance (Ebenegger et al., 2012). A different finding emerged from the Generation R birth cohort, where ADHD at 6 years of age increased FM at 9 years of age using the DXA technique (Bowling et al., 2018). Our findings are in agreement with the results obtained from the Generation R birth cohort showing that ADHD is associated with worse body composition indexes, mainly with higher FM and lower FFM and LM. The distribution of adipose tissue to discrete compartments, as well as the type of measure, tends to be associated with differential risks for some cardiovascular and metabolic diseases (Link & Reue, 2017). Thus, the association observed by us indicates that ADHD may also be a differential risk for metabolic diseases.

Our results also suggest that the dimensions of ADHD may have different influences on BMI, with a greater impact of hyperactivity symptoms on body composition at 22 years old. A study carried out with women, using a structural equation model, observed that the symptoms of ADHD and impulsivity correlated with eating behaviors, including binge eating and emotional eating, leading to the consequent increase in BMI (Davis et al., 2006). Similar results were observed in a replication study carried out in adult men aged 25 to 50 years old (Strimas et al., 2008). It has been suggested that compulsion related to eating disorders could contribute to or manifest itself as the impulsivity common to ADHD or could trigger symptoms of hyperactivity among these individuals (Cortese & Vincenzi, 2012). Binge eating, as well as substance abuse and gambling, could reflect a biological change in the common reward system among individuals with ADHD, mainly those with the hyperactive

presentation (Blum et al., 1995). Thus, the association observed here may reflect an alteration in the reward system. However, further studies are required to understand the relationship between ADHD symptomatic dimensions and a higher risk for obesity.

The causal relationship between these two traits has been the focus of several studies (Bowling et al., 2018; Cortese et al., 2013; Khalife et al., 2014; Schwartz et al., 2014). Although many approaches have been used to detect the direction of this association, the results remain inconclusive so far, with evidence in both directions. In the present study, using CLPM, we observed that higher ADHD symptoms at 11 years of age predicted higher BMI at 15 years old. Importantly, we also showed that symptoms of ADHD at 11 years old led to higher BMI and FM, as well as less LM at 18 and 22 years old. This direction has been demonstrated in several longitudinal studies. A study conducted in Finland showed that ADHD at 8 years of age was directly related to general obesity at 16 years old (Khalife et al., 2014). Similarly, Schwartz et al. (2014), through telephone records, demonstrated higher BMI averages over time among children and adolescents (from 3 to 18 years old) with ADHD followed up annually, which is corroborated by our findings.

Among the mechanisms involved in the relationship between ADHD and BMI, there is a suggestion that excessive food intake, difficulty in adhering to healthy eating patterns, and organizational and attention difficulties among individuals with ADHD could trigger compensatory mechanisms leading to binge eating and reduction of caloric expenditure. Our results suggest that ADHD in early life can be a critical point for body composition programming. Most likely, when it occurs in childhood, ADHD may model the eating patterns that affect late body composition. Although research on ADHD and early life endocrine function is scarce, this could be a possibility due to underlying associations between ADHD symptoms and endocrine dysregulation, such as underproduction of adiponectin (Özcan et al., 2018). Finally, our results add new evidence to the literature supporting that ADHD may lead to obesity. However, it is of note that the association in the opposite direction has also been demonstrated in children (Perez-Bonaventura et al., 2015) and by a recent Mendelian randomization (Martins-Silva et al., 2019). According to this hypothesis, ADHD could be a consequence of obesity (Martins-Silva et al.,

2019), involving mechanisms related to sleep problems, inflammation, and obesity-induced chronic hyperglycemia (Cortese et al., 2013, 2016).

There were certain limitations to the data used in our study. Although we used data from a large population-based cohort, we had a limited number of ADHD cases due to the population source and the nature of the disorder. We could not test the bidirectional association over time (i.e., follow-up at 11 and 22 years old) through CLMP because ADHD symptoms were not assessed using the same scale in all follow-ups, preventing formal assessment of the direct impact of the association between childhood and adulthood (i.e., between 11 and 22 years old). Furthermore, the diagnostic process in population studies differs from the gold standard for diagnosing ADHD, that is, the clinical evaluation. To minimize this effect, a structured interview was applied by trained psychologists for adults aged 18 and 22 years old, which has been previously demonstrated to improve diagnostic accuracy. We also performed our analysis using dimensional analyses by using the number of symptoms regardless of the age of onset to try to minimize the recall bias. At 18 years of age, there was a screening, and therefore, the full assessment of all ADHD symptoms was not performed for the total population. However, we also tested the effects of a variable that was created based only on the screening symptoms assessed through ASRS (ranging from 0 to 6 points) in the CLPM. The direction of the finding was similar to that found with the analyses including 0 to 18 points (data available upon request).

Among the strengths of this study, we should highlight the point that our findings are based on analysis with a longitudinal design, which allowed us to explore the bidirectional pathways involved in the relationship between ADHD and obesity. Moreover, we investigated the association with other body compositions beyond BMI, and we assessed an adult population, an age range that has been little explored in other studies. Furthermore, we used a Brazilian population-based cohort with high follow-up rates, which had comprehensive data with standardized and well-collected means of mental health and body composition, allowing us to better explore this relationship.

In conclusion, we found that ADHD/ADHD symptoms were associated with worse scores on all evaluated body composition measures, with a greater effect of hyperactivity symptoms on BMI. Our data further provided evidence

that higher ADHD scores at age 11 may be a critical point for body composition in adolescence and early adulthood.

REFERENCES

- APA. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.rev ed. Washington, DC: APA; 2013. (n.d.).
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22, 106–115. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&nrm=iso
- Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., & Comings, D. E. (1995). Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*, 5(3), 121–141. <https://doi.org/10.1097/00008571-199506000-00001>
- Bowling, A. B., Tiemeier, H. W., Jaddoe, V. W. V, Barker, E. D., & Jansen, P. W. (2018). ADHD symptoms and body composition changes in childhood: a longitudinal study evaluating directionality of associations. *Pediatric Obesity*, 13(9), 567–575. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12288>
- Cortese, S. (2019). The Association between ADHD and Obesity: Intriguing, Progressively More Investigated, but Still Puzzling. *Brain Sciences*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/brainsci9100256>
- Cortese, S., Moreira-Maia, C. R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L. A., & Faraone, S. V. (2016). Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 173(1), 34–43. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020266>
- Cortese, S., Ramos Olazagasti, M. A., Klein, R. G., Castellanos, F. X., Proal, E., & Mannuzza, S. (2013). Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics*, 131(6), e1731-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0540>
- Cortese, S., & Vincenzi, B. (2012). Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 9, 199–218. https://doi.org/10.1007/7854_2011_154
- Davis, C., Levitan, R. D., Smith, M., Tweed, S., & Curtis, C. (2006). Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach. *Eating Behaviors*, 7(3), 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.09.006>
- de Azevedo Marques, J. M., & Zuardi, A. W. (2008). Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *General Hospital Psychiatry*, 30(4), 303–

310. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.02.001>
- de Zwaan, M., Gruss, B., Muller, A., Philipsen, A., Graap, H., Martin, A., Glaesmer, H., & Hilbert, A. (2011). Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample. *Obesity Facts*, 4(3), 204–211. <https://doi.org/10.1159/000329565>
- Ebenegger, V., Marques-Vidal, P.-M., Munsch, S., Quartier, V., Nydegger, A., Barral, J., Hartmann, T., Dubnov-Raz, G., Kriemler, S., & Puder, J. J. (2012). Relationship of hyperactivity/inattention with adiposity and lifestyle characteristics in preschool children. *Journal of Child Neurology*, 27(7), 852–858. <https://doi.org/10.1177/0883073811428009>
- Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological reviews*. 2000;80(2):649-80. Epub 2000/04/04
- Fleitlich-Bilyk, B., & Goodman, R. (2004). Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(6), 727–734. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000120021.14101.ca>
- Fuemmeler, B. F., Ostbye, T., Yang, C., McClernon, F. J., & Kollins, S. H. (2011). Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: a population-based study. *International Journal of Obesity* (2005), 35(6), 852–862. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.214>
- Gonçalves, H., Wehrmeister, F. C., Assunção, M. C. F., Tovo-Rodrigues, L., Oliveira, I. O. de, Murray, J., Anselmi, L., Barros, F. C., Victora, C. G., & Menezes, A. M. B. (2018). Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *International Journal of Epidemiology*, 47(5), 1389-1390e. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx249>
- Hanć, T., Słopień, A., Wolańczyk, T., Dmitrzak-Węglarz, M., Szwed, A., Czapla, Z., Durda, M., Ratajczak, J., & Cieślik, J. (2015). ADHD and overweight in boys: cross-sectional study with birth weight as a controlled factor. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(1), 41–53. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0531-1>
- Inoue, Y., Howard, A. G., Stickley, A., Yazawa, A., & Gordon-Larsen, P. (2019). Sex and racial/ethnic differences in the association between childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes and body mass index in the transition from adolescence to adulthood in the United States. *Pediatric Obesity*, 14(5), e12498. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12498>
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., & Walters, E. E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening

- scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35(2), 245–256. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002892>
- Khalife, N., Kantomaa, M., Glover, V., Tammelin, T., Laitinen, J., Ebeling, H., Hurtig, T., Jarvelin, M.-R., & Rodriguez, A. (2014). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(4), 425–436. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.009>
- Link, J. C., & Reue, K. (2017). Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 37, 225–245. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064827>
- Mari, J. J., & Williams, P. (1986). A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 148, 23–26. <https://doi.org/10.1192/bjp.148.1.23>
- Martins-Silva, T., Vaz, J. D. S., Hutz, M. H., Salatino-Oliveira, A., Genro, J. P., Hartwig, F. P., Moreira-Maia, C. R., Rohde, L. A., Borges, M. C., & Tovo-Rodrigues, L. (2019). Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study. *International Journal of Obesity* (2005), 43(12), 2500–2508. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0346-8>
- Murphy, K. R., Barkley, R. A., & Bush, T. (2002). Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(3), 147–157. <https://doi.org/10.1097/00005053-200203000-00003>
- Özcan, Ö., Arslan, M., Güngör, S., Yüksel, T., & Selimoğlu, M. A. (2018). Plasma Leptin, Adiponectin, Neuropeptide Y Levels in Drug Naïve Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 22(9), 896–900. <https://doi.org/10.1177/1087054715587095>
- Pagoto, S. L., Curtin, C., Lemon, S. C., Bandini, L. G., Schneider, K. L., Bodenlos, J. S., & Ma, Y. (2009). Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(3), 539–544. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.587>
- Pauli-Pott, U., Reinhardt, A., Bagus, E., Wollenberg, B., Schroer, A., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Becker, K. (2017). Psychosocial risk factors underlie the link between attention deficit hyperactivity symptoms and overweight at school entry. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(1), 67–73. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0870-1>

- Perez-Bonaventura, I., Granero, R., & Ezpeleta, L. (2015). The relationship between weight status and emotional and behavioral problems in Spanish preschool children. *Journal of Pediatric Psychology*, 40(4), 455–463. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu107>
- Schwartz, B. S., Bailey-Davis, L., Bandeen-Roche, K., Pollak, J., Hirsch, A. G., Nau, C., Liu, A. Y., & Glass, T. A. (2014). Attention deficit disorder, stimulant use, and childhood body mass index trajectory. *Pediatrics*, 133(4), 668–676. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3427>
- Sheehan, D. V, Leclrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 2, 22–57.
- Strimas, R., Davis, C., Patte, K., Curtis, C., Reid, C., & McCool, C. (2008). Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder, overeating, and body mass index in men. *Eating Behaviors*, 9(4), 516–518. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2008.07.005>
- Van der Oord, S., Braet, C., Cortese, S., & Claes, L. (2018). Testing the dual pathway model of ADHD in obesity: a pilot study. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 23(4), 507–512. <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0375-z>
- van Egmond-Fröhlich, A. W. A., Widhalm, K., & de Zwaan, M. (2012). Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables. *International Journal of Obesity* (2005), 36(7), 963—968. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.78>
- Victora, C. G., Hallal, P. C., Araujo, C. L., Menezes, A. M., Wells, J. C., & Barros, F. C. (2008). Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 37(4), 704–709. <https://doi.org/10.1093/ije/dym177>
- Vitola, E. S. et al. Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. *Psychol Med*, v. 47, n. 4, p. 744-754, Mar 2017. ISSN 1469-8978 (Electronic).
- White, B., Nicholls, D., Christie, D., Cole, T. J., & Viner, R. M. (2012). Childhood psychological function and obesity risk across the lifecourse: findings from the 1970 British Cohort Study. *International Journal of Obesity* (2005), 36(4), 511–516. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.253>
- WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Obesity Technical Report Series. 2000;n. 284:p. 256. (n.d.).

Table 1. Description of the sample according to maternal characteristics at birth and individual characteristics at 11, 15, 18, and 22 years of age among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort.

Variables	11-years (N=4,451)	15-years (N=4,326)	18-years (N=4,106)	22-years (N=3,810)
	n (%) or mean (SD)	n (%) or mean (SD)	n (%) or mean (SD)	n (%) or mean (SD)
<i>Maternal characteristics at birth</i>				
Family income (MMW)				
≤1.0	814 (18.6)	777 (18.3)	731 (18.1)	662 (17.7)
1.1 to 3.0	1,847 (42.3)	1,790 (42.2)	1,695 (42.0)	1,548 (41.4)
3.1 to 6.0	1,052 (24.1)	1,030 (24.3)	985 (24.4)	931 (24.9)
6.1 to 10.0	339 (7.8)	334 (7.9)	331 (8.2)	316 (8.4)
≥10	315 (7.2)	313 (7.4)	293 (7.3)	283 (7.6)
Pre-gestational (Kg/m ²)	BMI	22.8 (3.8)	22.8 (3.8)	22.8 (0.06)
Smoking in pregnancy				
No	2,959 (66.5)	2,890 (66.8)	2,890 (66.8)	2,568 (67.4)
Yes	1,492 (33.5)	1,436 (33.2)	1,436 (33.2)	1,242 (32.6)
Alcohol consumption in pregnancy				
No	4,224 (94.9)	4,098 (94.7)	3,894 (94.8)	3,612 (94.8)
Yes	227 (5.1)	228 (5.3)	212 (5.2)	198 (5.2)
<i>Participants</i>				
Type of delivery				
Normal	3,099 (69.6)	3,002 (69.4)	2,831 (69.0)	2,617 (68.7)
Cesarean	1,352 (30.4)	1,324 (30.6)	1,275 (31.0)	1,193 (31.3)
Birth weight (g)	3175.4 (521.7)	3176.7 (521.8)	3181.4 (526.1)	3177.4 (523.3)
Sex				
Male	2,190 (49.2)	2,114 (48.9)	2,015 (49.1)	1,783 (46.8)
Female	2,261 (50.8)	2,212 (51.1)	2,091 (50.9)	2,027 (53.2)
Skin color				
White	2,709 (63.9)	2,765 (64.0)	2,526 (64.2)	2,262 (63.3)
Black	605 (14.3)	610 (14.1)	568 (14.4)	538 (15.1)
Brown/others [‡]	926 (21.8)	943 (21.8)	840 (21.4)	774 (21.7)
Education (years)	-	-	8.6 (2.3)	9.8 (2.5)
Score of SRQ	-	-	4.8 (3.8)	4.2 (3.7)
BMI (score-z)	0.38 (1.2)	0.36 (1.1)	0.37 (1.2)	0.001 (1.0) [€]
Lean mass (%)	-	-	69.9 (12.3)	65.7 (11.6)
Fat-free mass (%)	-	-	73.9 (11.9)	69.7 (12.0)
Fat mass (%)	-	-	26.0 (12.7)	30.0 (12.7)
Number of symptoms	ADHD	4.0 (2.0;7.0)* [¥]	4.0 (1.0;6.0)* [¥]	1.0 (1.0;7.0)† [¥]
				4.5 (2.0;8.0)† [¥]

Notes: BMI, Body Mass Index; SRQ, Self-Report Questionnaire; ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; IQR, Interquartile Range; MMW, monthly minimum wages; [‡] Others included yellow and indigenous; [†] Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) – ranging from 0 to 18 points; * Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ranging from 0 to 10 points; [¥] median/IQR(25-75%); [€] BMI in the original scale (Kg/m²) = 25.2Kg/m² (\pm 5.3SD).

a.

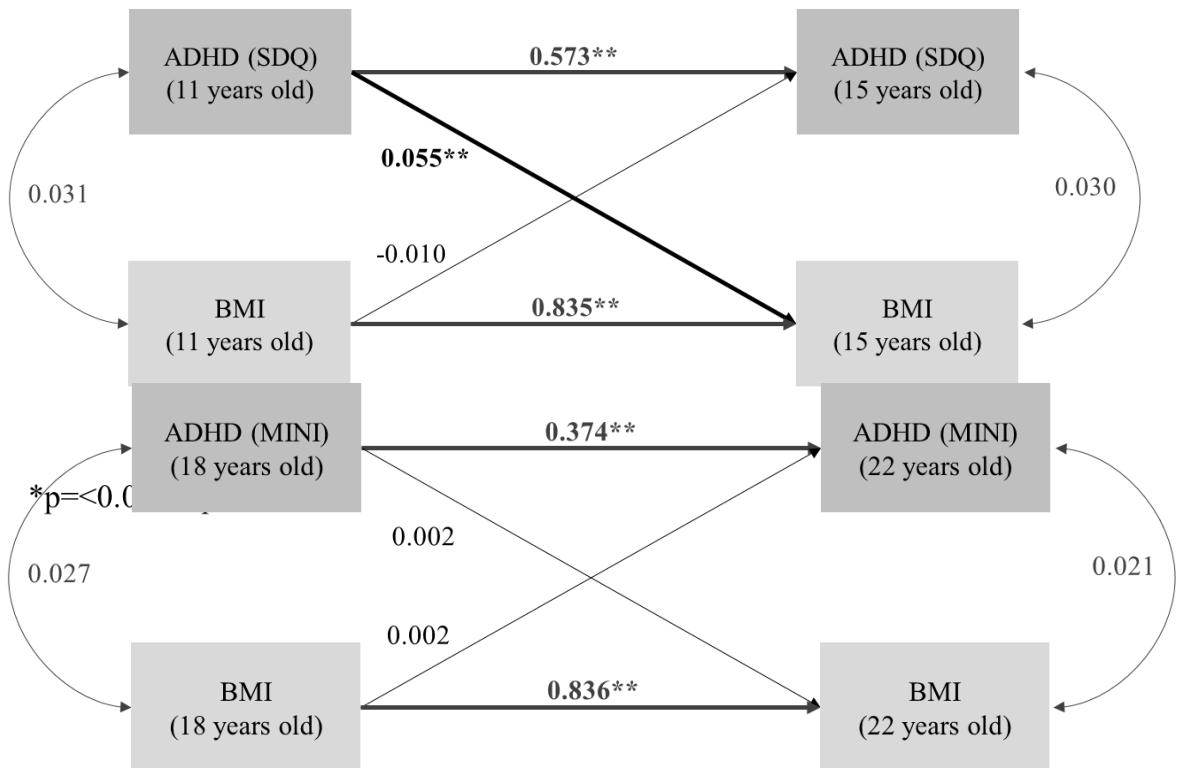


Figure 1 – Effect size (Beta coefficient) of the bidirectional association tests between ADHD symptoms and Body Mass Index estimated by Cross-Lagged Panel Models among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort. (a) Using date from 11 and 15-year-old follow-up and (b) Using date from 18 and 22-year-old follow-up.

Notes: BMI, Body Mass Index; ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; SDQ, Strengths and Difficulties Questionnaire (ranging from 0 to 10 points); MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview (ranging from 0 to 18 points).

Adjusted for maternal characteristics at birth (family income, pre-gestational BMI, smoking during pregnancy) and individual characteristics (mode of delivery, sex, birth weight, skin color).

Table 2. Multiple linear regression results for crude and adjusted models testing the association between ADHD symptoms at 11 years and BMI and body composition at 18 and 22 years of age among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort.

ADHD symptoms	BMI*		Lean mass (%)			Fat-free mass (%)			Fat mass (%)			
	n	β(95% CI)	p-value	n	β(95% CI)	p-value	n	β(95% CI)	p-value	n	β(95% CI)	p-value
At 18-years												
Number of ADHD symptoms at 11-years[†]												
Crude	3600	0.02 (0.01; 0.03)	0.001	3490	0.47 (0.34; 0.60)	<0.001	3487	0.44 (0.31; 0.56)	<0.001	3487	-0.48 (-0.61; -0.34)	<0.001
Adjusted [‡]	3380	0.04 (0.03; 0.05)	<0.001	3277	-0.11 (-0.20; -0.01)	0.029	3274	-0.12 (-0.21; -0.02)	0.016	3274	0.11 (0.02; 0.21)	0.022
Adjusted [§]	3369	0.04 (0.03; 0.05)	<0.001	3273	-0.17 (-0.30; -0.07)	0.001	3270	-0.18 (-0.27; -0.08)	<0.001	3270	0.18 (0.08; 0.28)	0.001
At 22-years												
Number of ADHD symptoms at 11-years[†]												
Crude	3179	0.13 (0.07; 0.19)	<0.001	2967	0.36 (0.23; 0.50)	<0.001	2967	0.37 (0.23; 0.50)	<0.001	2967	-0.40 (-0.55; -0.25)	<0.001
Adjusted [‡]	2977	0.17 (0.11; 0.23)	<0.001	2781	-0.11 (0.22; -0.01)	0.036	2781	-0.12 (-0.23; -0.01)	0.031	2781	0.12 (0.01; 0.24)	0.037
Adjusted [§]	2965	0.17 (0.10; 0.23)	<0.001	2772	-0.16 (-0.26; -0.05)	0.004	2772	-0.16 (-0.28; -0.05)	0.004	2772	0.17 (0.06; 0.29)	0.003

BMI, Body Mass Index; ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder.

*At 18-years we use BMI-for-age in score-z and at 22-years, we use BMI as Kg/m².

[†]Number of ADHD symptoms at 11-years was measure using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ranging from 0 to 10 points;

[‡]Adjusted for maternal characteristics at birth (family income, pre-gestational BMI, smoking and alcohol consumption during pregnancy) and individual characteristics (mode of delivery, gender, birth weight, and skin color).

[§]Adjusted for maternal characteristics at birth (family income, pre-gestational BMI, smoking and alcohol consumption during pregnancy) and individual characteristics (mode of delivery, gender, birth weight, skin color, education at 18 years, and presence of other mental disorders at 18 years).

[¶]Adjusted for maternal characteristics at birth (family income, pre-gestational BMI, smoking and alcohol consumption during pregnancy) and individual characteristics (mode of delivery, gender, birth weight, skin color, education at 22 years, and presence of other mental disorders at 22 years).

Table 3. Multiple linear regression results for crude and adjusted models testing the association between the presence of ADHD/ADHD total, inattentive, and hyperactive symptoms, and BMI/body composition at 22 years of age among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort.

	BMI (Km/m ²)			Lean mass (%)			Fat-free mass (%)			Fat mass (%)		
	N	β(95%CI)	p-value	N	β(95%CI)	p-value	N	β(95%CI)	p-value	N	β(95%CI)	p-value
Presence of ADHD*												
Crude	3313	0.24 (-0.64; 1.11)	0.593	3093	-2.02 (-4.03; -0.02)	0.048	3093	-2.10(-4.16; -0.03)	0.046	3093	2.21(0.02; 4.40)	0.048
Adjusted [‡]	3005	0.63 (-0.29; 1.56)	0.180	2808	-1.64 (-3.22; -0.06)	0.042	2808	-1.72(-3.36; -0.09)	0.039	2808	1.79(0.07; 3.51)	0.041
ADHD total[†]												
Crude	3314	0.02 (-0.03; 0.07)	0.434	3094	0.01 (-0.10; 0.11)	0.924	3094	0.01(-0.11; 0.12)	0.912	3094	-0.01(-0.13; 0.11)	0.899
Adjusted [‡]	3006	0.06 (0.004; 0.12)	0.037	2809	-0.05 (-0.15; 0.04)	0.296	2809	-0.05(-0.15; 0.05)	0.310	2809	0.05 (-0.05; 0.16)	0.316
Inattention symptoms[†]												
Crude	3314	-0.01 (-0.09; 0.06)	0.753	3094	-0.05 (-0.23; 0.12)	0.557	3094	-0.05(-0.23; 0.13)	0.566	3094	0.06(-0.13; 0.25)	0.546
Adjusted [‡]	3006	0.02 (-0.07; 0.11)	0.610	2809	-0.03 (-0.18; 0.12)	0.717	2809	-0.03(-0.18; 0.13)	0.727	2809	0.03(-0.13; 0.19)	0.707
Hyperactivity symptoms[†]												
Crude	3314	0.08 (-0.01; 0.17)	0.075	3094	0.09 (-0.11; 0.29)	0.397	3094	0.09(-0.12; 0.29)	0.391	3094	-0.10(-0.32;0.12)	0.356
Adjusted [‡]	3006	0.15 (0.05; 0.25)	0.003	2809	-0.12(-0.28; 0.05)	0.165	2809	-0.12(-0.29; 0.05)	0.177	2809	0.12 (-0.06; 0.30)	0.194

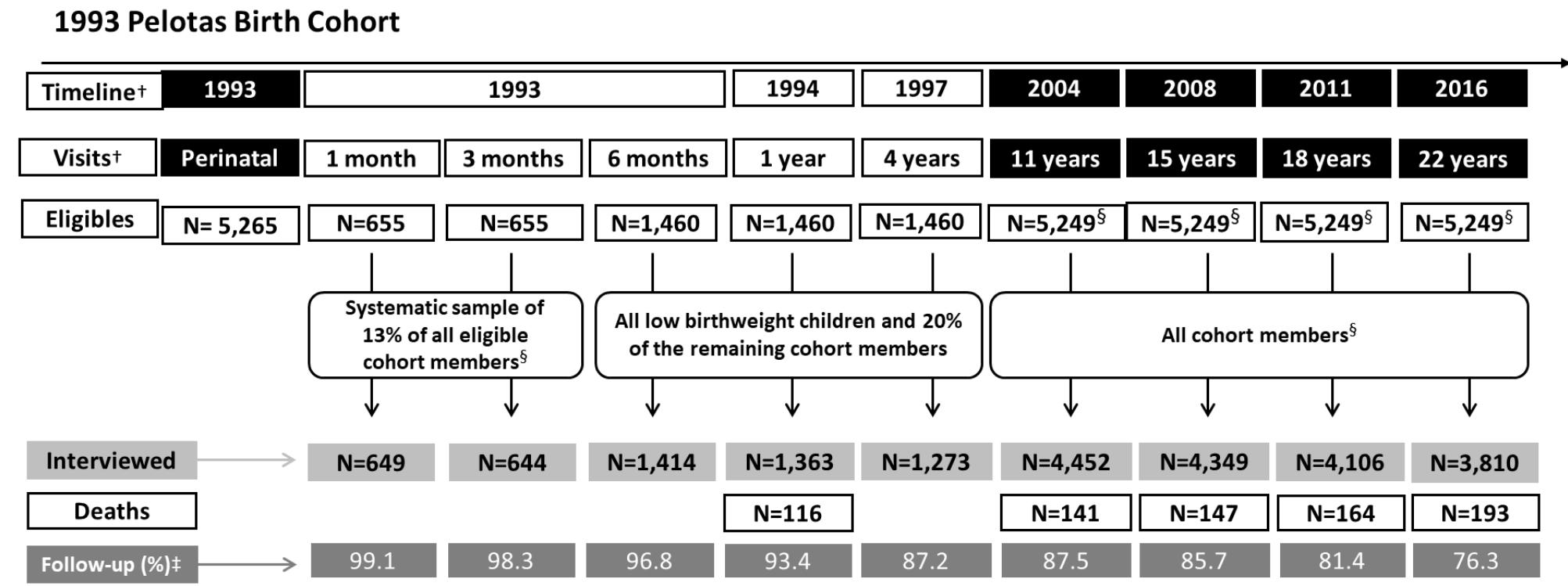
Notes: BMI, Body Mass Index; ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder.

*Presence of ADHD (yes/ no) at 22-years was used a dichotomies form (n=156 cases, equivalent the 4.4% ADHD cases) identified using the Mini International Neuropsychiatric Interview.

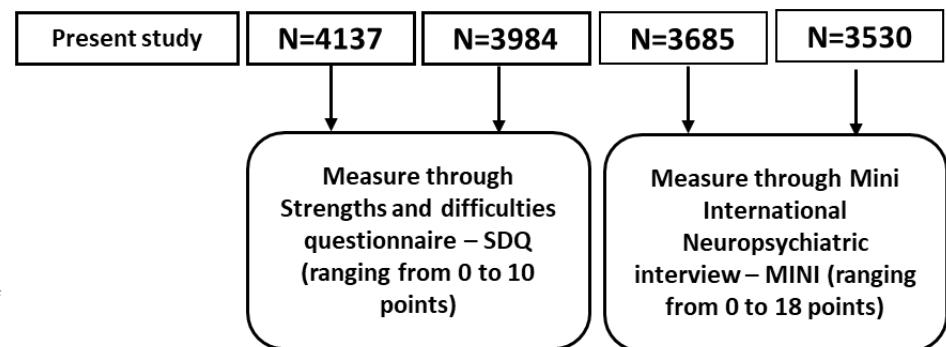
[†]ADHD symptoms scale using the Mini International Neuropsychiatric Interview at 22-years was used as a continuous form.

[‡]Adjusted for maternal characteristics at birth (family income, pre-gestational BMI, smoking, and alcohol consumption during pregnancy) and individual characteristics (mode of delivery, sex, birth weight, skin color, education at 22 years, and presence of other disorders at 22 years).

Supplementary Figure 1. 1993 Birth Cohort recruitment and follow-up.



1993 Pelotas Birth Cohort – ADHD measures



[†] Black boxes indicate follow-ups that all cohort members were eligible to participate. [§] Eligibility refers to 5,249 out of 5,265 cohort members whose mothers provided consent to participate in the recruitment phase (Perinatal). Mothers of the remaining 16 refused to participate; [‡] First generation proportion of completed follow-up considering members who participate, added to those known to have die; ^{||} 1,212 refer to the second generation children with completed assessments at the research clinic unit. A further 44 children received home visits and parents answered a brief questionnaire;

Supplementary Table 1. Linear regression results for crude models testing the association between confounding factors, ADHD symptoms, and BMI at 11 and 15 years of age among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort.

	ADHD		BMI	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
11-years				
<i>Maternal characteristics at birth</i>				
Family income (MMW)				
1.1 to 3.0	-0.28 (-0.55;-0.02)	0.037	0.12 (0.02;0.23)	0.016
3.1 to 6.0	-0.74 (-1.03;-0.45)	<0.001	0.34 (0.23;0.46)	<0.001
6.1 to 10.0	-1.13 (-1.53;-0.72)	<0.001	0.46 (0.31;0.62)	<0.001
≥ 10	-1.52 (-1.94;-1.11)	<0.001	0.47 (0.31;0.63)	<0.001
Pre-gestacional BMI (Kg/m ²)	-0.04 (-0.06;-0.01)	0.003	0.09 (0.08;0.10)	<0.001
Smoking in pregnancy (yes)	0.69 (0.50;0.89)	<0.001	-0.004 (-0.08;0.07)	0.923
Alcohol consumption in pregnancy (yes)	0.45 (0.03;0.88)	0.038	0.002 (-0.15;0.18)	0.828
<i>Participants</i>				
Type of delivery (cesarean)	-0.36 (-0.57;-0.16)	0.001	0.25 (0.17;0.33)	<0.001
Birth weight (g)	-0.0002 (-0.0004;-0.0001)	0.014	0.0005 (0.0003;0.0005)	<0.001
Sex (female)	-0.98 (1.17;-0.80)	<0.001	-0.20 (-0.27;-0.12)	<0.001
Skin color				
Black	0.64 (0.36;0.92)	<0.001	-0.06 (-0.17;0.05)	0.276
Brown or others*	0.61 (0.37;0.84)	<0.001	-0.17 (-0.26;-0.08)	<0.001
15-years				
<i>Maternal characteristics at birth</i>				
Family income				
1.1 to 3.0	-0.02 (-0.29;0.25)	0.879	0.12 (0.02;0.22)	0.018
3.1 to 6.0	-0.48 (-0.78;-0.19)	0.001	0.23 (0.12;0.34)	<0.001
6.1 to 10.0	-0.58 (-0.98;-0.17)	0.005	0.27 (0.12;0.42)	<0.001
≥ 10	-0.99 (-1.41;-0.58)	<0.001	0.30 (0.15;0.46)	<0.001
Pre-gestacional BMI (Kg/m ²)	-0.03 (-0.06;-0.01)	0.015	0.09 (0.08;0.10)	<0.001
Smoking in pregnancy (yes)	0.72 (0.52;0.92)	<0.001	0.05 (-0.03;0.12)	0.205
Alcohol consumption in pregnancy (yes)	0.76 (0.34;1.18)	<0.001	-0.06 (-0.22;0.09)	0.431
<i>Participants</i>				
Type of delivery (cesarean)	-0.25 (-0.45;-0.05)	0.016	0.21 (0.14;0.29)	<0.001
Birth weight (g)	-0.0002 (-0.0004;-2.15e6)	0.047	0.0003 (0.0003;0.0004)	<0.001
Sex (female)	-0.83 (-1.02;-0.64)	<0.001	-0.10 (-0.17;-0.03)	0.004
Skin color				
Black	0.39 (0.11;0.66)	0.006	-0.004 (-0.11;0.10)	0.945
Brown or others*	0.64 (0.40;0.87)	<0.001	-0.09 (-0.18;-0.004)	0.040

Notes: ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; BMI, Body Mass Index; MMW, monthly minimum wages.

*Others included yellow and indigenous;

Continuation. Supplementary Table 2. Linear regression results for crude models testing the association between covariables, ADHD symptoms, BMI, and body composition at 18 and 22 years of age among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort.

	ADHD		BMI		Lean mass		Fat-free mass		Fat mass	
	β (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
18-years										
<i>Maternal characteristics at birth</i>										
Family income (MMW)										
1.1 to 3.0	-0.13 (-0.51;0.26)	0.510	0.10 (-0.01;0.20)	0.076	-1.30 (-2.39;-0.21)	0.019	-1.28 (-2.34;-0.22)	0.018	1.34 (0.21;2.47)	0.020
3.1 to 6.0	-0.40 (-0.82;0.03)	0.068	0.21 (0.09;0.33)	<0.001	-3.13 (-4.34;-1.93)	<0.001	-3.04 (-4.22;-1.87)	<0.001	3.22 (1.98;4.47)	<0.001
6.1 to 10.0	-0.65 (-1.23;-0.08)	0.027	0.18 (0.02;0.33)	0.030	-3.31 (-4.94;-1.69)	<0.001	-3.11 (-4.69;-1.53)	<0.001	3.29 (1.61;4.97)	<0.001
≥ 10	-0.74 (-1.34;-0.14)	0.016	0.17 (0.01;0.34)	0.041	-3.32 (-5.05;-1.60)	<0.001	-3.18 (-4.87;-1.50)	<0.001	3.36 (1.57;5.15)	<0.001
Pre-gestacional BMI (Kg/m ²)	-0.03 (-0.06;0.01)	0.151	0.09 (0.08;0.10)	<0.001	-0.52 (-0.62;-0.42)	<0.001	-0.52 (-0.62;-0.42)	<0.001	0.54 (0.43;0.65)	<0.001
Smoking in pregnancy (yes)	0.43 (0.14;0.72)	0.004	0.07 (-0.01;0.14)	0.107	0.29 (-0.54;1.11)	0.496	0.26 (-0.55;1.06)	0.528	-0.28 (-1.14;0.57)	0.516
Alcohol consumption in pregnancy (yes)	0.39 (-0.22;1.01)	0.212	-0.05 (-0.22;0.12)	0.535	-0.33 (-2.08;1.43)	0.713	-0.28 (-1.99;1.43)	0.747	0.37 (-1.45;2.18)	0.693
<i>Participants</i>										
Type of delivery (cesarean)	-0.29 (-0.58;0.001)	0.051	0.16 (0.08;0.24)	<0.001	-1.40 (-2.24;-0.57)	0.001	-1.38 (-2.20;-0.57)	0.001	1.44 (0.57;2.30)	0.001
Birth weight (g)	-0.0001	0.504	0.0003	<0.001	0.0001	0.737	0.00002	0.961	-0.0001	0.726
(-0.0003;0.001)			(0.0002;0.0004)		(-0.001;0.001)		(-0.001;0.001)		(-0.001;0.001)	
Sex (female)	0.58 (0.31;0.86)	<0.001	0.16 (0.08;0.23)	<0.001	-17.60	<0.001	-16.74	<0.001	18.09	<0.001
					(-18.13;-17.05)		(-17.28;-16.20)		(17.52;18.65)	
Skin color										
Black	1.15 (0.75;1.55)	<0.001	0.09 (-0.03;0.20)	0.133	1.98 (0.84;3.13)	0.001	1.91 (0.80;3.03)	0.001	-2.14 (-3.32;-0.95)	<0.001
Brown or others [*]	0.91 (0.57;1.26)	<0.001	-0.02 (-0.12;0.07)	0.613	1.52 (0.54;2.51)	0.002	1.50 (0.54;2.45)	0.002	-1.59 (-2.60;-0.57)	0.002
Education (years)	-0.22 (-0.28;-0.16)	<0.001	0.01 (-0.004;0.03)	0.162	-1.31 (-1.48;-1.14)	<0.001	-1.24 (-1.41;-1.07)	<0.001	1.33 (1.16;1.51)	<0.001
Score of SRQ	0.44 (0.41;0.48)	<0.001	0.01 (0.002;0.02)	0.019	-0.65 (-0.76;-0.55)	<0.001	-0.63 (-0.73;-0.53)	<0.001	0.68 (0.57;0.78)	<0.001
22-years										
<i>Maternal characteristics at birth</i>										
Family income (MMW)										
1.1 to 3.0	-0.01 (-0.37;0.35)	0.951	0.11 (-0.39;0.61)	0.670	-0.92 (-2.05;0.21)	0.110	-0.95 (-2.11;0.21)	0.108	1.05 (-0.18;2.29)	0.094
3.1 to 6.0	-0.26 (-0.65;0.13)	0.197	0.35 (-0.19;0.90)	0.203	-1.94 (-3.18;-0.70)	0.002	-1.97 (-3.24;-0.69)	0.002	2.17	0.002
									(0.028;3.53)	
6.1 to 10.0	-0.20 (-0.72;0.33)	0.462	-0.28 (-1.02;0.46)	0.457	-1.36 (-3.04;0.32)	0.112	-1.25 (-2.98;0.48)	0.156	1.43 (-0.40;3.27)	0.126
≥ 10	-0.43 (-0.97;0.11)	0.120	-0.69 (-1.46;0.08)	0.079	-1.35 (-3.08;0.38)	0.127	-1.32 (-3.10;0.46)	0.146	1.50 (-0.39;3.40)	0.119
Pre-gestacional BMI (Kg/m ²)	-0.03 (-0.07;0.001)	0.064	0.35 (0.30;0.40)	<0.001	-0.48 (-0.59;-0.38)	<0.001	-0.51 (-0.61;-0.40)	<0.001	0.53 (0.42;0.65)	<0.001

Continuation. **Supplementary Table 2.** Linear regression results for crude models testing the association between covariables, ADHD symptoms, BMI, and body composition at 18 and 22-years of age among participants in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort.

	ADHD		BMI		Lean mass		Fat-free mass		Fat mass	
	β (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
Smoking in pregnancy (yes)	0.48 (0.22;0.75)	<0.001	0.62 (0.24;0.99)	0.001	-0.18 (-1.03;0.66)	0.673	-0.24 (-1.11;0.63)	0.585	0.17 (-0.75;1.10)	0.716
Consumption of alcohol during pregnancy (yes)	0.49 (-0.06;1.05)	0.083	-0.13 (-0.91;0.66)	0.749	-0.66 (-2.44;1.11)	0.464	-0.71 (-2.54;1.12)	0.445	0.93 (-1.01;2.88)	0.346
<i>Participants</i>										
Type of delivery (cesarean)	-0.19 (-0.46;0.08)	0.161	0.24 (-0.13;0.62)	0.205	-0.93 (-1.79;-0.08)	0.032	-0.95 (-1.82;-0.07)	0.034	1.03 (0.09;1.96)	0.031
Birth weight (g)	-0.0001	0.300	0.0009	<0.001	0.0003	0.460	0.0003	0.484	-0.0003	0.471
	(-0.0004;0.0001)		(0.0005;0.001)		(-0.004;0.001)		(-0.001;0.001)		(-0.001;0.001)	
Sex (female)	0.14 (-0.11;0.39)	0.274	0.47 (0.12;0.82)	0.008	-15.63	<0.001	-15.92	<0.001	17.17	<0.001
					(-16.22;-15.04)		(-16.53;-15.31)		(16.52;17.81)	
Skin color										
Black	0.69 (0.32;1.05)	<0.001	0.66 (0.15;1.18)	0.011	1.17 (0.01;2.33)	0.048	1.27 (0.08;2.46)	0.037	-1.41 (-2.68;-0.15)	0.028
Brown or others*	0.61 (0.29;0.93)	<0.001	0.07 (-0.38;0.51)	0.773	1.34 (0.33;2.35)	0.009	1.40 (0.37;2.44)	0.008	-1.57 (-2.67;-0.46)	0.005
Education (years)	-0.15 (-0.20;-0.10)	<0.001	-0.07 (-0.14;0.002)	0.058	-0.85 (-1.01;-0.69)	<0.001	-0.85 (-1.02;-0.69)	<0.001	0.94 (0.77;1.12)	<0.001
Score of SRQ	0.49 (0.46;0.52)	<0.001	-0.02 (-0.06;0.03)	0.489	-0.39 (-0.50;-0.29)	<0.001	-0.40 (-0.51;-0.29)	<0.001	0.44 (0.32;0.55)	<0.001

Notes: ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; BMI, Body Mass Index; SRQ, Self Report Questionnaire; MMW, monthly minimum wages

* Others included yellow and indigenous;

SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA

Nota à imprensa

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns na infância e adolescência e com persistência na vida adulta. O TDHA possui uma etiologia complexa relacionada a inúmeras causas incluindo fatores genéticos e ambientais, porém não totalmente estabelecidos. Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma associação significativa entre TDAH, obesidade e composição corporal, porém com repercussões pouco avaliadas em adultos. A tese da doutoranda do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia Thais Martins da Silva, orientada pelas Professoras Luciana Tovo Rodrigues e Juliana dos Santos Vaz, procurou investigar a relação entre TDAH e composição corporal em adultos utilizando duas perspectivas, observacional e genética.

O estudo reforçou a relação entre TDAH e obesidade utilizando medidas detalhadas de composição corporal. Os resultados mostram que os participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 1993 com TDAH tinham menor massa magra e maior massa gorda aos 22 anos de idade quando comparado aos participantes sem TDHA. A associação com maior massa gorda foi também observada entre os participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade. Os resultados deste estudo sugerem que os sintomas de hiperatividade do TDAH podem ser um fator na determinação do índice de massa corporal na vida adulta. E, os resultados genéticos indicam também que fatores neurobiológicos podem estar envolvidos nessa relação, como um mecanismo comum.

A doutoranda também avaliou a direção da associação “TDHA e obesidade” usando dados genéticos. Os resultados da tese sugerem que a obesidade poderia anteceder o TDAH, assim como o TDAH na infância poderia predizer piores índices de composição corporal na adolescência e na vida adulta. Dessa maneira, a tese fornece importante resultado para a fisiopatologia, prevenção e tratamento de ambas as condições.